Universidade de São Paulo

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

Rodrigo dos Santos Martins

**Busca por oxidantes quirais para a
transformação enantiosseletiva de compostos
orgânicos de boro**

Orientador:

Prof. Dr. Leandro Helgueira Andrade

Tese Corrigida

São Paulo

Data do depósito na CPG:

22 de fevereiro de 2017

Rodrigo dos Santos Martins

"Busca por oxidantes quirais para a transformação enantiosseletiva de compostos orgânicos de boro"

*Tese apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências (Programa de Química)*

Orientador: Prof. Dr. Leandro Helgueira Andrade

São Paulo

2017

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Martins, Rodrigo dos Santos
M386b Busca por oxidantes quirais para a transformação enantiosseletiva
de compostos orgânicos de boro / Rodrigo dos Santos Martins. --
São Paulo, 2017.
201p.

Tese (doutorado) – Instituto de Química da Universidade de
São Paulo. Departamento de Química Fundamental
Orientador: Andrade, Leandro Helgueira

1. Síntese : Química orgânica I. T. II. Andrade, Leandro Helgueira,
orientador.

547.2 CDD

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

**“Busca por oxidantes quirais para a transformação
enantiosseletiva de compostos orgânicos de boro”**

RODRIGO DOS SANTOS MARTINS

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à
obtenção do grau de Doutor em Ciências no Programa de Química.

Aprovado(a) por:

Prof. Dr. Leandro Helgueira de Andrade
(Orientador e Presidente)

Prof. Dr. Reinaldo Camino Bazito
IQ - USP

Prof. Dr. Paulo José Samenho Moran
IQ - UNICAMP

Prof. Dr. Cristiano Raminelli
UNIFESP - Diadema

Prof. Dr. Márcio Santos da Silva
UFABC

SÃO PAULO
05 de maio de 2017

Dedicatória

Esta tese é fruto de um esforço que não é medido em letras, números ou páginas. Este trabalho não mensurado só pode ser dedicado a quem reconhece este esforço com carinho e compreensão. Dedico esta tese aos meus pais João Gilberto Puga Martins e Sueli dos Santos Martins.

Agradecimentos

Agradeço ao Prof. Leandro pela orientação, e oportunidade de realizar o doutorado em seu laboratório. Pelo esforço e dedicação demonstrados ao longo dos anos para a realização de um excelente trabalho. Agradeço também ao Prof. Luiz Fernando da Silva Junior e Anees Ahmad, e ao Prof. Ataulpa Albert Carmo Braga e Bruno Moraes Servilha pelos trabalhos realizados em colaboração.

Aos colegas de laboratório pela convivência, risadas, aprendizado e ajuda ao longo dos anos. Tanto aos presentes quanto aos que passaram, guardo com carinho a amizade e as boas lembranças (Dayvson, Lidianne, Edna, Juliana, Thalita, Joel, Felipe, Caio, Wagner, Val, Marialy, Leidaiany, Kevin, Marcio, Caterina, entre outros que não lembro agora). Além deles aos colegas do IQ pela convivência, conversas e amizade.

Aos meus pais, irmãos e família que mesmo de longe sempre me apoiaram, mostrando entusiasmo e carinho. A mãe Sueli pelas rezas e carinho, ao pai João Gilberto pelo apoio e presteza em ajudar, aos irmãos Alexandre e Luciano pela preocupação e carinho nas horas necessárias. A minha "namorada" Rachel pelo apoio ao longo dos anos nessa jornada, a convivência e o carinho.

Ao Instituto de Química pela infraestrutura oferecida e pelo apoio a pesquisa e ao desenvolvimento do aluno. Aos funcionários que trabalham neste instituto pela excelência profissional e apoio. Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e a FAPESP pela concessão da bolsa e pelo auxílio financeiro a esta pesquisa.

*“Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas.
Isso é perfeitamente aceitável, elas são a abertura para achar as que estão certas”.*
(Carl Sagan)

Resumo

Martins, R. S.; **Busca por oxidantes quirais para a transformação enantiosseletiva de compostos orgânicos de boro** 2017. 201p

Tese (Doutorado) - Programa em Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Neste trabalho, avaliou-se o potencial do uso de oxidantes quirais em oxidações enantiosseletivas de compostos orgânicos de boro. É de conhecimento geral que compostos orgânicos de boro, especialmente ésteres e ácidos borônicos são facilmente oxidados por hidroperóxidos em meio básico. No entanto, são escassos na literatura exemplos destas reações de modo enantiosseletivo.

A fim de realizar as reações mencionadas, sintetizou-se os hidroperóxidos quirais TADOOH ((4*R*,5*R*)-5-[(hidroperoxidifenil)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)difenilmetanol) e o hidroperóxido quiral derivado de carboidrato, 2,3-dideoxi-1-O-oxidanyl-4,6-di-O-pivaloil- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosose (di-O-PivOOH). Estes compostos apresentaram resultados interessantes na literatura em oxidações enantiosseletiva de sulfetos orgânicos, em epoxidações de alcenos e em oxidações de Baeyer-Villiger.

Inicialmente o potencial oxidativo de ambos hidroperóxidos, bem como a seletividade destes, foi avaliado frente a diversos ésteres borônicos, sendo que somente o TADOOH apresentou resultados promissores.

Observou-se uma melhor seletividade do TADOOH frente a ésteres borônicos que possuíam grupos carbonílicos em sua estrutura. Ao submeter o β -boronil-éster, 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etila, à oxidação com o

TADOOH em THF utilizando NaOH como base, a -30 °C por 1 hora, obteve-se o respectivo álcool com 40% de e.e.

Cálculos de DFT para o estado de transição na oxidação dos ésteres borônicos com o TADOOH foram realizados em colaboração com o grupo do Prof. Dr. Ataulpa Albert Carmo Braga. Estes cálculos demonstraram que o estado de transição é estabilizado por uma ligação de hidrogênio não clássica entre o oxigênio da carbonila e umas das ligações C-H dos grupos fenila do TADOOH.

Além dos estudos relatados, a reconhecida metodologia de Sharpless na epoxidação assimétrica de alcoóis alílicos foi adaptada para a oxidação enantiosseletiva de ésteres borônicos. Ao trocar o ligante derivado de éster tártarico, normalmente utilizado nas epoxidações de Sharpless, por (-)-efedrina observou-se uma moderada seletividade deste sistema frente ao pinacol 1-fenietilboronato. Investigações mais detalhadas demonstraram que a presença do Ti(IV) não era necessária, sendo que a (-)-efedrina era a responsável pela ativação e indução quiral nesta reação.

Palavras-chaves: ésteres borônicos, oxidação enantiosseletiva, resolução cinética, hidroperóxidos quirais;

Abstract

Martins, R. S.; **Search for chiral oxidants for the enantioselective transformation of organic boron compounds** 2017. 201p

PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

In this work, it was investigated the potential use of chiral oxidants in organic boron compound oxidation. It is known in the literature, that organic boron compounds can be easily oxidized by hydroperoxides. However, an enantioselective approach in literature is scarce.

In order to perform these reactions, hydroperoxide TADOOH ((4*R*,5*R*)-5-[(hydroperoxydiphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)diphenylmethanol) and carbohydrate derived hydroperoxide, 2,3-dideoxy-1-*O*-oxidanyl-4,6-di-*O*-pivaloyl- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranose (di-*O*-PivOOH), have been synthesized. These compounds showed interesting results in several enantioselective oxidations, as like, organic sulfides oxidation, alkenes epoxidation and Baeyer-Villiger oxidations.

The oxidative potential of both hydroperoxides, as well as their selectivity, were evaluated against several boronic esters. Only TADOOH has shown promising results for further studies.

Boronic esters containing a carbonyl moiety showed better selectivities with TADOOH, for example, the reaction of β -boronylester, ethyl 3-phenyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propanoate, gave the corresponding alcohol with 40% e.e.

DFT calculations for the transition state in the oxidation of the boronic esters with TADOOH were carried out in collaboration with the group of Prof. Dr. Ataulpa Albert Carmo Braga. These calculations have shown that the transition state is stabilized by a non-classical hydrogen bond between the carbonyl oxygen and one of the C-H bonds of the TADOOH phenyl groups.

In addition to the studies, the well-known Sharpless protocol for asymmetric epoxidation of allylic alcohols was adapted in the enantioselective oxidation of boronic esters. By replacing the tartaric ester-derived, commonly used in the Sharpless experiments, for (-)-ephedrine moderate selectivity was observed with pinacol 1-phenylethyl boronate. Further investigations showed that the presence of Ti (IV) was not necessary, and (-)-ephedrine was responsible for the activation and chiral induction in this reaction.

Keywords: boronic esters, enantioselective oxidation, kinetic resolution, chiral hydroperoxides

Lista de abreviaturas e siglas

(Bpin) ₂	bis(pinacolato)diboro
[α] _D	rotação específica
[M]	catalisador metálico
4Å MS	peneira molecular 4Å (<i>molecular sieve type 4Å</i>)
Ac	grupo acetila
A.L.	ácido de Lewis
BINOL	1,1'-Bi-2-naftol
Bmida	grupo de éster borônico formado a partir do ácido MIDA
Bpin	grupo de éster borônico formado a partir do pinacol
Bu	grupo butila
CG	cromatografia gasosa
CHP	cumenohidroperóxido
DFT	Teoria da densidade funcional (<i>Density functional theory</i>)
DBU	1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
DCM	diclorometano
DET	dietil tartarato
DIPA	diisopropilamina
DIPT	diisopropil tartarato
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
E ⁺	eletrófilo
e.e.	excesso enantiomérico
EM	espectro de massa
EMAR	espectro de massa de alta resolução
Et	grupo etila
<i>i</i> -Pr	grupo isopropil
LC	cromatografia líquida (<i>liquid chromatograph</i>)
Me	grupo metila
MIDA	ácido <i>N</i> -metildiaminoacético (<i>N-methyliminodiacetic acid</i>)
MsCl	cloreto de mesila
Nu ⁻	nucleófilo
PhMe	tolueno
PPh ₃	trifenilfosfina

Piv	grupo pivaloíla
ppm	partes por milhão
RCE	resolução cinética enzimática
RMN de ^{13}C	ressonância magnética nuclear de carbono - 13
RMN de ^1H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio - 1
t.a.	temperatura ambiente
TADDOL	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimetil- α,α',α' -tetrafenildioxolano-4,5-dimetanol
TADOOH	{(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-[(hidroperoxidifenil)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il} difenilmetanol
TBHP	<i>t</i> -butilhidroperóxido
THF	tetraidrofurano
TMS	trimetilsilano
UHP	uréia hidroperóxido

Sumário

Dedicatória	iv
Agradecimentos	v
Resumo.....	vii
Abstract	ix
Lista de abreviaturas e siglas.....	xi
Sumário	xiii
Lista de tabelas	xix
Lista de figuras	xx
Lista de esquemas	xxii
1. Introdução	26
1.1. Compostos orgânicos de boro e suas aplicações em Química	27
1.1.1. Apresentação e histórico dos compostos orgânicos de boro.....	27
1.1.2. Uso e aplicação dos ácidos e ésteres borônicos	30
1.1.3. Síntese dos ácidos e ésteres borônicos.....	32
1.2. Hidroperóxidos orgânicos e suas aplicações em oxidações enantiosseletivas	37
1.2.1. Hidroperóxidos quirais.....	38
1.2.2. Hidroperóxidos orgânicos e suas aplicações em oxidações catalisadas por metais de transição	42
1.3. Resoluções cinéticas oxidativas	48
1.3.1. Aspectos teóricos das resoluções cinéticas	48
1.3.2. Resoluções cinéticas oxidativas e suas aplicações sintéticas	49
2. Objetivos.....	55
2.1. Objetivos específicos	55
3. Resultados e discussão	56
3.1. Síntese dos hidroperóxidos quirais	56

3.1.1.	Síntese do TADOOH (12) ({(4R,5R)-5-[(hidroperoxidifenil)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il}difenilmetanol).....	56
3.1.2.	Síntese do 1-O-oxidanil-4,6-di-O-pivaloil-2,3-dideoxi- α -D-erythro-hex-2-enopiranosose (8), o hidroperóxido derivado da D-glicopiranosose.	60
3.2.	Síntese dos ésteres alquil-borônicos	66
3.2.1.	Síntese dos ésteres fenilborônicos (29a-b) e dos ésteres 1-feniletilborônicos (19a-c)	67
3.2.2.	Síntese dos compostos β -boronil-ésteres (30a-c), β -boronil-amidas (31a-b) e β -boronil-nitrila (32).....	73
3.2.2.1.	Síntese dos ésteres e amidas α,β -insaturados	74
3.2.2.2.	β -Borilação de compostos amidas e ésteres α,β -insaturados	76
3.3.	Oxidação enantiosseletiva de ésteres borônicos.....	79
3.3.1.	Oxidações enantiosseletivas de ésteres borônicos utilizando TADOOH (12) 80	
3.3.2.	Oxidações enantiosseletivas de compostos β -boronil carbonílicos utilizando TADOOH (12).....	85
3.3.3.	Considerações mecanísticas na oxidação dos compostos orgânicos de boro pelo TADOOH (12)	88
3.3.4.	Oxidações enantiosseletivas de ésteres borônicos utilizando o hidroperóxido-glicol 8.....	92
3.3.5.	Oxidações assimétricas de ésteres borônicos utilizando complexo de Ti(iPrO) ₄ /DIPT/TBHP (Sharpless)	93
3.3.6.	Oxidações assimétricas de ésteres borônicos utilizando o sistema (-)-efedrina/TBHP	97
3.3.7.	Considerações mecanísticas das oxidações enantiosseletivas com o sistema (-)-efedrina/TBHP	101
3.3.8.	Proposta mecanística para a oxidação de ésteres borônicos utilizando o sistema (-)-efedrina/TBHP	105
4.	Conclusão.....	107

5. Parte Experimental	109
5.1. Métodos Gerais	109
5.2. Síntese do TADOOH (12)	110
5.2.1. Síntese do (4R,5R)-5-[(cloro-difenil)metil]-2,2-dimetil-a,a-difenil-1,3-dioxolano-4-metanol (21)	110
5.2.2. Síntese do (4R,5R)-5-[(hidroperoxi-difenil)metil]-2,2-dimetil-a,a-difenil-1,3-dioxolano-4-metanol (TADOOH) (12)	110
5.3. Síntese do 1-O-oxidanil-4,6-di-O-pivaloil-2,3-dideoxi- α -D-erythro-hex-2-enopiranosose (8)	111
5.3.1. Síntese do Etil-4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-erythro-hex-2-enopiranosose (26).....	111
5.3.2. Síntese do Etil-2,3-dideoxi- α -D-erythro-hex-2-enopiranosidio (27)	112
5.3.3. Síntese do Etil-4,6-di-O-pivaloil-2,3-dideoxi- α -D-erythro-hex-2-enopiranosose (28).....	113
5.3.4. Síntese do 1-O-oxidanil-4,6-di-O-pivaloil-2,3-dideoxi- α -D-erythro-hex-2-enopiranosose (8)	114
5.4. Síntese dos compostos orgânicos de boro derivados do ácido fenilborônico (33)	114
5.4.1. Síntese do 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolana (29a).....	114
5.4.2. Síntese do 6-Metil-2-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocana-4,8-diona (29b).....	115
5.5. Síntese dos compostos orgânicos de boro derivados do ácido 1-feniletilborônico (34)	115
5.5.1. Síntese do 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-fenilvinil)-1,3,2-dioxaborolana (35a)...	115
5.5.2. Síntese do 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-feniletil)-1,3,2-dioxaborolana (19a).....	116
5.5.3. Síntese do 6-metil-2-(1-fenilvinil)-1,3,6,2-dioxazaborocana-4,8-diona (35b)	116
5.5.4. Síntese do 6-metil-2-(1-feniletil)-1,3,6,2-dioxazaborocana-4,8-diona (19c)	117
5.5.5. Síntese do ester (-)-pinanodiol 1-fenilvinilborônico (35b)	118

5.5.6. Síntese do ester (-)-pinanodiol 1-feniletilborônico (19c)	118
5.5.7. Síntese do éster (-)-diisopropil tartarato 1-fenilvinilborônico (35d)	119
5.5.8. Síntese do éster (-)-TADOOL 1-fenilvinilborônico (35e)	119
5.5.9. Síntese de (4S,5R)-3,4-dimetil-5-fenil-2-(1-fenilvinil)-1,3,2-oxazaborolidina (35f)	120
5.5.10. Síntese de (4S,5R)-3,4-dimetil-5-fenil-2-(1-feniletil)-1,3,2-oxazaborolidina (19f)	121
5.6. Síntese dos compostos β -boronil-ésteres (30a-b), β -boronil-amidas (31a-b) e β -boronil-nitrila (32)	122
5.6.1. Síntese do ácido cinâmico (40)	122
5.6.2. Procedimento geral para a síntese dos ésteres α,β -insaturados (37a-c)	122
5.6.3. Cinamato de metila (37a)	122
5.6.4. Cinamato de etila (37b)	123
5.6.5. Cinamato de butila (37c)	123
5.6.6. Síntese do cinamamida (41)	123
5.6.7. Procedimento geral para a síntese das amidas α,β -insaturadas (38a-b)	124
5.6.8. N-etilcinamamida (38a)	124
5.6.9. N-butilcinamamida (38b)	124
5.6.10. Síntese dos compostos β -boronil nitrila (3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanenitrila) (32)	125
5.6.11. Síntese dos compostos β -boronil-ésteres (30a-c)	125
5.6.12. 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de metila (30a)	126
5.6.13. 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etila (30b)	126
5.6.14. 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de butila (30c)	127
5.6.15. Síntese dos compostos β -boronil-amidas (31a-c)	127

5.6.16. N-etil-3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanamida (31a)	128
5.6.17. N-butil-3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanamida (31b).....	128
5.7. Procedimento geral para a oxidação de ésteres borônicos utilizando TADOOH (12)	129
5.7.1. 1-feniletanol (20)	129
5.7.2. 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de metila (43a).....	129
5.7.3. 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de etila (43b)	130
5.7.4. 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de butila (43c).....	130
5.7.5. N-etil-3-hidroxi-3-fenilpropanamida (44a).....	130
5.7.6. N-butil-3-hidroxi-3-fenilpropanamida (44b)	131
5.7.7. 3-hidroxi-3-fenilpropanonitrila (45)	131
5.8 Procedimento geral para a oxidação de organoboranas utilizando o pirano-hidroperóxido 8.....	132
5.9 Procedimento geral para a oxidação de organoboranas utilizando o complexo Ti(iPrO) ₄ /ligante/TBHP	132
5.9.1. 1-feniletanol (20)	132
5.9.2. 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de etila (43b)	132
5.10. Procedimento geral para a oxidação de organoboranas utilizando o sistema (-)-efedrina/TBHP	133
5.10.1. 1-Feniletanol (20).....	133
5.10.2. 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de etila (43b).....	133
6. Espectros	134
Apendice.....	178
7.1 Estudos de resolução cinética de alcoóis primários utilizando lipases como catalisadores quirais	178
7.2. Parte experimental.....	190

7.2.1. Procedimento geral para a resolução cinética dos alcoóis 46a-c catalisada por lipases	190
7.2.2. Procedimento geral para hidrólise química do ester 47a-c.	190
7.2.3. (2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metanol (46a)	190
7.2.4. (1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (46b)	191
7.2.5. croman-4-ilmetanol (46c)	192
7.2.6. acetato de 2,3-dihidro-1H-inden-1-il-metila (47a)	192
7.2.7. acetato de (1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metila (47b)	193
7.2.8. acetato de croman-4-ilmetila (47c).....	193
7.3. Espectros.....	194

Lista de tabelas

Tabela 1: Sistemas de solventes testados para a síntese de 12	59
Tabela 2: Estudo de oxidação do éster borônico 29a a fenol (42) com diferentes oxidantes.....	80
Tabela 3: Estudo de oxidação do éster borônico 19a frente ao TADOOH (12) com diferentes bases e temperaturas	82
Tabela 4: Determinação dos parâmetros reacionais na oxidação enantiosseletiva de 30b utilizando TADOOH (12)	86
Tabela 5: Resultados da oxidação dos ésteres borônicos 30a-c , 31a-b e 32 pelo TADOOH (12)......	87
Tabela 6: Resultados da oxidação dos ésteres borônicos 19a-c pelo protocolo de Sharpless.....	94
Tabela 7: Resultados das oxidações utilizando Ti(IV)/ligante*/TBHP.....	95
Tabela 8: Estudos de controle para o sistema Ti(i-PrO) ₄ /(-)-efedrina/TBHP na oxidação da organoborana 19a	96
Tabela 9: Resultados das oxidações do éster borônico 19a utilizando ligante/TBHP....	98
Tabela 10: Oxidação das organoboranas 19a e 30b pelo sistema (-)-efedrina / TBHP.	100
Tabela 11: Triagem enzimática de lipases para a RCE dos compostos 46a-c	181
Tabela 12: Resultado da triagem de lipases para RCE dos alcoóis 46a-c	182
Tabela 13: Comparação das esterificações catalisadas por lipases de 46a com acetato de vinila e ácido heptanóico.....	183

Lista de figuras

Figura 1: Epoxidação de Sharpless, ataque pela face Re ou Si do substrato dependo do ligante utilizado.	44
Figura 2: Esquema reacional de resolução cinética.....	48
Figura 3: Diagrama de energia de uma resolução cinética	48
Figura 4: Espectro de RMN de ^1H do TADOOH (200 MHz, CDCl_3).....	60
Figura 5: Hexenoses-hidroperóxidos estudadas por Bundu na oxifuncionalização assimétrica de substratos orgânicos.	61
Figura 6: RMN de ^1H da mistura dos anômeros $\alpha:\beta$ (2:1) do produto de 8 (200 MHz, CDCl_3). No destaque os picos com integração 1 são referentes ao anômero α e os picos com integração 0,5 são referentes ao anômero β	65
Figura 7: RMN de ^1H da mistura dos anômeros $\alpha:\beta$ (93:7) do hidroperóxido de 8 (200 MHz, CDCl_3).....	66
Figura 8: Cromatograma referente a análise do produto bruto da condensação entre ácido borônico 34 e a (-)-efedrina e o espectro de massa referente ao composto 19f	72
Figura 9: Estados de transição da oxidação utilizando TADOOH (12) dos enantiômeros dos ésteres borônicos 19a e 30b	89
Figura 10: Figura gerada a partir da simulação do estado de transição da oxidação do TADOOH (12) do éster borônico (R)- 19a	90
Figura 11: Figura gerada a partir da simulação do estado de transição da oxidação do TADOOH (12) do éster borônico (S)- 19a	90
Figura 12: Figura gerada a partir da simulação do estado de transição da oxidação do TADOOH (12) do isômero (R)-(30b).....	91
Figura 13: Figura gerada a partir da simulação do estado de transição da oxidação do TADOOH (12) do isômero (S)-(30b).	92
Figura 14: Ligantes utilizados nos estudos da oxidação enantiosseletiva de ésteres borônicos utilizando o protocolo de Sharpless.....	96
Figura 15: Espectro de massa da mistura de (-)-efedrina/ 19a analisada via ESI^+	101
Figura 16: Espectro de RMN de ^1H da mistura de (-)-efedrina/ 19a (300 MHz, CDCl_3).	102
Figura 17: Espectro de RMN de ^{11}B da mistura de (-)-efedrina/ 19a	103
Figura 18a: análise de CG-FID do produto 19f	104
Figure 18b: análise de CG-FID da mistura (-)-efedrina/ 19a (10:1)	104

Figura 19a: análise de CG-MS do produto 19f	105
Figure 19b: análise de CG-MS da mistura (-)-efedrina/ 19a (10:1)	105
Figura 20: Produtos naturais que contêm cicloalcanos fundidos em anéis benzílicos em sua estrutura.....	179

Lista de esquemas

Esquema 1: Resolução cinética de compostos orgânicos de boro via oxidações enantiosseletivas	27
Esquema 2: Aplicações dos compostos orgânicos de boro.....	28
Esquema 3: Aplicações da reação de Suzuki na síntese de fármacos.....	29
Esquema 4: Aplicações sintéticas dos ácidos e ésteres borônicos.....	30
Esquema 5: Ácidos e ésteres borônicos com aplicações farmacológicas	32
Esquema 6: Síntese de ácidos e ésteres borônicos via reação de boronatos com organometálicos.....	32
Esquema 7: Reações de hidroboração de alcenos e alcinos	33
Esquema 8: Hidroborações catalisadas por metais de transição	34
Esquema 9: Reação de diboração de alcenos e compostos carbonílicos α,β -insaturados	35
Esquema 10: Principais reações de borilação de compostos orgânicos descritas na literatura	36
Esquema 11: Oxidações nucleofílicas ou eletrofílicas por hidroperóxidos	37
Esquema 12: Epoxidação do ciclohex-2-enol pelo hidroperóxido quiral 1	38
Esquema 13: Preparação do hidroperóxido 2 in situ, para oxidação enantiosseletiva de sulfetos orgânicos	39
Esquema 14: Exemplos do uso do hidroperóxido quiral 3 derivado da L-prolina em oxidações enantiosseletivas.....	40
Esquema 15: Epoxidações de quinonas e oxidações de sulfetos orgânicos realizadas por hidroperóxidos derivados de hexenoses 4-11	41
Esquema 16: Oxidações enantiosseletivas utilizando o hidroperóxido quiral TADOOH (12).....	42
Esquema 17: Oxidações nucleofílicas e eletrofílicas via ativação do hidroperóxido pelo catalisador metálico	43
Esquema 18: Oxidação enantiosseletiva de sulfetos orgânicos via protocolo de Modena e Kagan.....	45
Esquema 19: Oxidações de Baeyer-Villiger utilizando o protocolo de Sharpless	45
Esquema 20: Adaptações de Uemura e Rossini da metodologia de Kagan para as sulfoxidações enantiosseletivas	46

Esquema 21: Epoxidações e sulfoxidações enantiosseletivas catalisadas por Ti(IV) utilizando hidroperóxidos quirais	47
Esquema 22: Epoxidações e sulfoxidações catalisadas por Ti(IV) utilizando hidroperóxidos quirais derivados de glicóis (4 , 5 , 6 e 7)	47
Esquema 23: Esquema geral da resolução cinética oxidativa de alcoóis alílicos utilizando o protocolo de epoxidação assimétrica de Sharpless (EAS).....	49
Esquema 24: Aplicação da EAS na resolução de alcoóis alílicos para a síntese de produtos naturais.....	51
Esquema 25: Esquema geral da síntese de sulfóxidos quirais via oxidação assimétrica de sulfetos orgânicos em combinação com a resolução cinética oxidativa	52
Esquema 26: Protocolo de Uemura para oxidação enantiosseletiva / resolução cinética de sulfetos orgânicos.....	52
Esquema 27: Oxidação enantiosseletiva / resolução cinética de sulfetos orgânicos utilizando furil-hidroperóxido	53
Esquema 28: Oxidação enantiosseletiva / resolução cinética de sulfetos orgânicos utilizando Ti(IV)/BINOL suportado no líquido iônico SBA-15.	53
Esquema 29: Resolução cinética oxidativa de ciclobutanonas utilizando o hidroperóxido quiral TADOOH (12).....	54
Esquema 30: Resolução cinética de ésteres borônicos utilizando PAMO como catalisador quiral.....	55
Esquema 31: Proposta de síntese do TADOOH (12) a partir do TADDOL (13).....	56
Esquema 32: Mecanismo da reação de Appel.....	57
Esquema 33: Etapa de síntese do TADCl (21) através da reação de Appel	57
Esquema 34: Síntese do TADCl (21) via cloração utilizando MsCl	58
Esquema 35: Síntese do TADOOH (12) a partir do TADCl (21)	58
Esquema 36: Síntese do TADOOH (12) utilizando THF como solvente	59
Esquema 37: Rota para a síntese de 8 proposta por Bundu.	61
Esquema 38: Rearranjo de Ferrier em glicosídeos.	62
Esquema 39: Rearranjo de Ferrier de 25 utilizado BF ₃ .Et ₂ O como catalisador.....	62
Esquema 40: Síntese de 26 através do protocolo de Saeeng.....	63
Esquema 41: Hidrólise de 26 para a síntese do composto 27	63
Esquema 42: Esterificação de 27 utilizando PivCl para obter o composto 28	64
Esquema 43: Síntese de 8 via a partir do composto 28	64

Esquema 44: Ésteres borônicos sintetizados para os estudos de oxidação enantiosseletiva/resolução cinética utilizando hidroperóxidos quirais	67
Esquema 45: Condensação do ácido borônico 33 e pinacol	68
Esquema 46: Condensação do ácido borônico 33 e o diácido MIDA	68
Esquema 47: Síntese dos ésteres borônicos 19a e 19c	69
Esquema 48: Síntese do MIDA boronato 19b	69
Esquema 49: Ésteres borônicos derivados do DIPT (19d), TADDOL (19e) e efedrina (19f).....	70
Esquema 50: Síntese do composto 19f a partir do ácido borônico 34	70
Esquema 51: Proposta para a obtenção do éster borônico 19f derivado da (-)-efedrina.	71
Esquema 52: Síntese do éster borônico derivado da efedrina 19f via condensação entre o ácido borônico 36 e (-)-efedrina.	72
Esquema 53: Proposta de síntese dos compostos β -boronilcarbonílicos via reações de borilação	73
Esquema 54: Síntese dos ésteres 37a-c	74
Esquema 55: Síntese da cinamida (41)	74
Esquema 56: Alquilação da amida 41 via protocolo de Gadjia e Zwierkaf.....	75
Esquema 57: Alquilação da amida 41 via protocolo de Sukata	76
Esquema 58: Protocolo de Santos para β -borilação de compostos carbonílicos α,β -insaturados.....	76
Esquema 59: Síntese do composto β -boronil nitrila (32).....	77
Esquema 60: Aplicação do protocolo de Yun para a síntese dos compostos β -boronil ésteres 30a , 30b e 30c	78
Esquema 61: Aplicação do protocolo de Yun para a síntese dos compostos β -boronil amidas 31a e 31b	78
Esquema 62: Mecanismo da oxidação de ácidos borônicos	79
Esquema 63: Estado de transição da oxidação de organoboranas por hidroperóxidos orgânicos quirais.....	80
Esquema 64: Comparação da oxidação pelo TADOOH (12) do éster borônico 29a com o MIDA boronato 29b	83
Esquema 65: Oxidação do MIDA boronato 19b utilizando TADOOH (12)	84
Esquema 66: Oxidação do éster borônico 19c pelo TADOOH (12)	84

Esquema 67: Oxidação de 30b pelo TADOOH (12) fornecendo o álcool (43b) e éster borônico (30b)	85
Esquema 68: Oxidação dos ésteres borônicos 19a e 30b pelo hidroperóxido quiral 8 ..	93
Esquema 69: Oxidação de ésteres borônicos utilizando o protocolo de Sharpless	94
Esquema 70: Oxidação do éster borônico 19a utilizando o sistema (-)-efedrina/TADOOH	99
Esquema 71: Proposta mecanística da oxidação de ésteres borônicos pelo sistema (-)-efedrina/TBHP	106
Esquema 72: Equilíbrio entre o éster borônico 19a e a oxazaborolidina 19f e formação dos epímeros da adição do TBHP a 19f	107
Esquema 73: Alcoóis primários 46a-c cedidos pela equipe do Prof. Luiz Fernando da Silva Jr.	178
Esquema 74: Resolução cinética catalisada por lípases de alcoóis primários.....	179
Esquema 75: RCE dos alcoóis 46a-c para triagem enzimática	180
Esquema 76: RCE sequenciais do álcool 46a utilizando lipases enantiocomplementares	184
Esquema 77: Estratégia desenvolvida para obter os enantiômeros dos alcoóis 46a-c .	185
Esquema 78: RCE sequenciais para obtenção dos enantiômeros de 46a	186
Esquema 79: RCE sequenciais para obtenção dos enantiômeros de 46b	187
Esquema 80: RCE sequenciais para obtenção dos enantiômeros de 46c	188
Esquema 81: Atribuição da configuração absoluta de 46c , utilizando a enantiopreferência da lipase da C. antarctica como referência	189
Esquema 82: Esquema geral dos resultados das RCE sequenciais para a obtenção dos enantiômeros de 46a-c	189

1. Introdução

Oxidações são transformações fundamentais em síntese orgânica para a manufatura de compostos orgânicos oxigenados, como cetonas, epóxidos, alcoóis, etc. Sendo assim, tais transformações de modo quimio-, regio- e estereosseletivo são de grande interesse do ponto de vista sintético para o acesso aos valiosos substratos oxigenados quirais¹.

Inúmeros protocolos assimétricos aplicados a diferentes tipos de oxifuncionalizações (como epoxidações², sulfóxidações³, oxidações de Baeyer-Villiger⁴, etc.) foram desenvolvidos para o acesso aos compostos oxigenados quirais de forma enantiomericamente pura. No entanto, há transformações negligenciadas na literatura com grande potencial sintético, como por exemplo, as oxidações de compostos orgânicos de boro.

Compostos orgânicos de boro podem ser facilmente oxidados a alcoóis por hidroperóxidos e outros oxidantes com a retenção da configuração original do composto orgânico de boro⁵. Porém uma abordagem assimétrica pode resultar em uma resolução cinética, sendo que em um sistema ideal pode-se obter o respectivo composto orgânico de boro e seu álcool correspondente de forma enantiomericamente pura (Esquema 1).

¹ (a) Adam, W.; Saha-Moller, C.R.; Ganeshpure, P.A.; *Chem. Rev.*, **2007**, *101*, 3499-3548; (b) Backval, J.E.; "Modern Oxidation Methods" 2 ed. **2010**, Wiley-VCH, Weinheim, Germany.

² (a) Arends, I.W.C.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6250-6252; (b) Faveri, G.D.; Ilyashenko, G.; Watkinson, M.; *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 1722-1760.

³ (a) Stingal, K.A.; Tsogoeva, S.B.; *Tetrahedron Asymm.*, **2010**, *21*, 1055-1074; (b) Wojaczynska, E.; Wojaczynska, J.; *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 4303-4356; (c) O'Mahony, G.E.; Kelly, P.; Lawrence, S.E.; Maguire, A.R.; *ARKIVOC*, **2011**, *i*, 1-110.

⁴ Brink, G.J.; Arends, I.W.C.; Sheldon, R.A.; *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 4105-4123.

⁵ (a) Soderquist, J.A.; Najafi, M.R.; *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1330-1336; (b) Webb, K.S.; Levy, D.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *35*, 5117-5118; (c) Webb, K.S.; Levy, D.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *35*, 5117-5118; (d) Kabalka, G.W.; Shoup, T.M.; Goudgaon, N.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1483-1486; (e) Kabalka, G.W.; Wadgaonkar, P.P.; Shoup, T.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5103-5104; (f) Kabalka, G.W.; Maddox, J.T.; Shoup, T.; Bowers, K.R.; *Org. Synth.*, **1996**, *73*, 116; (g) Hussain, M.M.; Li, H.; Hussain, N.; Ureña, N.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 6516-6524; (h) Noh, D.; Chea, H.; Ju, J.; Yun, J.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 6062-6064.

Esquema 1: Resolução cinética de compostos orgânicos de boro via oxidações enantiosseletivas

Como esta temática é escassa na literatura científica, o tema desta tese será desenvolvido em três assuntos distintos:

- 1) Compostos orgânicos de boro e suas aplicações;
- 2) Hidroperóxidos orgânicos e suas aplicações em oxidações enantiosseletivas;
- 3) Resoluções cinéticas oxidativas.

1.1. Compostos orgânicos de boro e suas aplicações em Química

1.1.1. Apresentação e histórico dos compostos orgânicos de boro.

Boro é um elemento encontrado por toda superfície terrestre, seja em rochas, solo ou água. É comumente encontrado em forma de boronatos, em minerais como borax ($\text{Na}_2[\text{B}_4\text{O}_5(\text{OH})_4] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$) e quernita ($\text{Na}_2[\text{B}_4\text{O}_5(\text{OH})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). O boro e seus derivados são empregados pela humanidade desde a antiguidade em processos metalúrgicos, medicinais e de mumificações. Hoje, estes compostos estão presentes no nosso cotidiano como aditivo a fibras de vidro, na produção de polímeros e cerâmicas, em micronutrientes na agricultura e como elemento dopante em semicondutores⁶.

Na química, as características estruturais únicas e a versátil reatividade dos compostos orgânicos de boro fazem destes uma atraente classe de moléculas. Compostos como ácidos e ésteres borônicos, trifluoboronatos e organoboranas são exemplos de compostos orgânicos de boro que estão presentes na vanguarda do desenvolvimento científico, como por exemplo, no desenvolvimento de novos processos químicos como catálise, catálise assimétrica e reações multicomponentes, assim como

⁶ Woods, W.G.; *Environ. Health Perspect.*, **1994**, 102, 5-11

também no desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos e de sensores e receptores químicos (Esquema 2)⁷.

Esquema 2: Aplicações dos compostos orgânicos de boro

Ácidos e ésteres borônicos são respectivamente os equivalentes hidróxi e alcóxi das organoboranas. Estes compostos têm uma série de propriedades que fazem destes atraentes materiais sintéticos; como um moderado ácido de Lewis, alta estabilidade e fácil manuseio. Além disso, o produto final de degradação destes compostos é o ácido bórico que é um produto que pode ser considerado ambientalmente não agressivo⁸.

O primeiro relato da síntese de compostos orgânicos de boro foi feito por Frankland, em 1860, na síntese do ácido etilborônico⁹. Desde então até meados da década de 1950, tais compostos eram mera curiosidade acadêmica, porém, em 1956 com o desenvolvimento das reações de hidroboração por H. C. Brown e seus colaboradores¹⁰, compostos orgânicos de boro, principalmente as organoboranas, começaram a ser reconhecidos na química orgânica¹¹.

Mas foi somente em 1979 que os compostos orgânicos de boro ganharam o seu reconhecido destaque em síntese orgânica, com o desenvolvimento da reação de Suzuki-

⁷Petasis, N.A.; *Aust. J. Chem.*, **2007**, 60, 795-798.

⁸Dennis G. Hall em "*Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*." Dennis G. Hall, ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, cap. 1.

⁹Frankland, E.; Duppa, B.; *Proc. R. Soc. Lond.*, **1860**, 10, 568-570.

¹⁰Brown, H.C.; Rao, B.C.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 5694-5695.

¹¹Brown, H.C.; Singaram, B.; *Pure Appl. Chem.*, **1987**, 59, 879-894.

Miyaura¹². Este protocolo consiste em uma reação de acoplamento C-C entre um ácido borônico e um haleto orgânico catalisado por Pd, tal processo foi incorporado a inúmeros protocolos de síntese de produtos naturais, tanto na academia quanto na indústria, fazendo desta uma das principais reações em síntese orgânica¹³ (Esquema 3).

Esquema 3: Aplicações da reação de Suzuki na síntese de fármacos

¹² Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 3437-3440.

¹³ Magano, J.; Dunetz, J.R.; *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 2177-2250.

Ambas as descobertas foram reconhecidas com o prêmio máximo da comunidade científica, H. C. Brown e A. Suzuki foram laureados com o Prêmio Nobel em 1979 e em 2010, respectivamente, por suas contribuições ao desenvolvimento da química orgânica.

1.1.2 Uso e aplicação dos ácidos e ésteres borônicos

Ácidos e ésteres borônicos podem ser facilmente transformados em uma série de funções orgânicas, como alcoóis, aminas, haletos⁸, sulfonas¹⁴ e organofosfonas¹⁵. Além da reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura, ácidos e ésteres borônicos também são utilizados em transformações de maior complexidade, como as reações de alilboração¹⁶, a homologação de Matteson¹⁷ e a reação de Petasis¹⁸ (Esquema 4).

Esquema 4: Aplicações sintéticas dos ácidos e ésteres borônicos

¹⁴ Kar, A.; Sayyed, I.A.; Lo, W.F.; Kaiser, H.M.; Beller, M.; Tse, M.K.; *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3405-3408

¹⁵ Hu, G.; Chen, W.; Fu, T.; Peng, Z.; Qiao, H.; Gao, Y.; Zhao, Y.; *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5362-5365.

¹⁶ Yus, M.; Gonzales-Gomes, I.C.; Foubelo, F.; *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 7774-7854.

¹⁷ Matteson, D.S.; *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 10009-10023.

¹⁸ Candeias, N.R.; Montalbano, F.; Cal, P.M.S.D.; Gois, P.M.P.; *Chem Rev.*, **2010**, 110, 6169-6193.

Além da síntese orgânica, ácidos e ésteres borônicos são reconhecidos por suas aplicações no desenvolvimento de novos materiais sintéticos, como na criação de materiais luminescentes¹⁹, no desenvolvimento de polímeros funcionais com aplicações biomédicas²⁰ e também a aplicação destes compostos na área de sensores e detectores químicos para sacarídeos²¹.

Ácidos e ésteres borônicos também têm se destacado por suas aplicações na área farmacêutica. Recentemente, o ácido borônico denominado Bortezomid, também conhecido como VELCADE®, foi aprovado para o tratamento de câncer de mieloma²². Tal descoberta instigou pesquisadores a investigar o potencial desta classe de moléculas no tratamento de enfermidades. Dentre as diversas moléculas pesquisadas, destaque para o Ixazomide²³ e Delanzomibe²⁴ que apresentaram atividade antitumoral, e o Dutogliptin com potencial para o tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 (Esquema 5)²⁵.

¹⁹ Li, D.; Zhang, H.; Wang, Y.; *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 8416-8433.

²⁰ Cambre, J.N.; Sumerlin, B.S.; *Polymer*, **2011**, 52, 4631-4643.

²¹ (a) Gamsey, S.; Miller, A.; Olmstead, M.M.; Beavers, C.M.; Hirayama, L.C.; Pradhan, S.; Wessling, R.A.; Singaram, B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 1278-1286; (b) Dowlut, M.; Hall, D.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4226-4227.

²² Paramore, A.; Frantz, S.; *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2003**, 2, 611-612.

²³ Cvek, B.; *Drugs Future*, **2012**, 37, 561-565.

²⁴ Dorsey, B.D.; Iqbal, M.; Chatterjee, S.; Menta, E.; Bernardini, R.; Bernareggi, A.; Cassara, P.G.; D'Arasmo, G.; Ferreti, E.; Munari, S.D.; Oliva, A.; Pezzoni, G.; Allieve, C.; Strepponi, I.; Ruggeri, B.; Ator, M.A.; Williams, M.; Mallamo, J.P.; *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 1068-1072.

²⁵ (a) Mulakayala, N.; Reddy, U.; Iqbal, J.; Pal, M.; *Tetrahedron*, **2010**, 66, 4919-4938; (b) Pattzi, H.M.R.; Pitale, S.; Alpizar, M.; Bennett, C.; O'Farrell, A.M.; Li, J.; Cherrington, J.M.; Guler, H.P.; PHX Study Group; *Diabetes Obes. Metab.*, **2010**, 12, 348-355.

Esquema 5: Ácidos e ésteres borônicos com aplicações farmacológicas

1.1.3 Síntese dos ácidos e ésteres borônicos

Ao longo dos anos, diversas metodologias foram desenvolvidas para a obtenção dos ácidos e ésteres borônicos. Inicialmente ácidos e ésteres borônicos eram obtidos via reação de boronatos (B(OR)_3) ou sais halogênicos de boro (BX_3) com organometálicos, como reagentes organolítio ou compostos de Grignard. O organoboronato formado pode ser facilmente hidrolisado ao seu respectivo ácido borônico (Esquema 6). Apesar do escopo reacional limitado devido à incompatibilidade de algumas funções orgânicas com os organometálicos utilizados, tal metodologia é empregada com sucesso na síntese de alguns aril- e alil-boronatos⁸.

Esquema 6: Síntese de ácidos e ésteres borônicos via reação de boronatos com organometálicos

O desenvolvimento das reações de hidroboração por H. C. Brown¹⁰ simplificou o acesso às organoboranas e, por consequência, dos compostos orgânicos de boro em geral. As organoboranas eram obtidas pela reação de hidroboranas ou alquilboranas (como por exemplo, BR_2H ; $\text{R} = \text{H}$, alquil) com compostos orgânicos insaturados sendo a adição da borana, majoritariamente, em orientação *syn* e *anti*-Markovnikov à dupla ou tripla ligação (Esquema 7)²⁶.

Esquema 7: Reações de hidroboração de alcenos e alcinos

A utilização de alcoxiboranas, como catecolborana e a pinacolborana, possibilitou a obtenção direta de ésteres borônicos via reações de hidroboração. No entanto, a baixa reatividade destas alcoxiboranas frente às alquilboranas normalmente utilizadas, trouxe a necessidade do uso de catalisadores metálicos para estas reações. O uso destes catalisadores metálicos não só possibilitou o maior controle da quimio-, regio- e estereosseletividade destas reações, como também possibilitou a inversão de tal seletividade (Esquema 8)²⁷.

²⁶Suzuki, A.; Dhillon, R.S.; *Top. Curr. Chem.*, **1986**, 130, 23-88.

²⁷ (a) Beletskaya, I.; Pelter, A.; *Tetrahedron*, **1997**, 53, 4957-5026; (b) Crudden, C.M.; Edwards, D; *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4695-4712.

Esquema 8: Hidroborações catalisadas por metais de transição

Normalmente, as reações de hidroboração são governadas pela polarização $B^{\delta+}-H^{\delta-}$, com a utilização de catalisadores de metais de transição (como por exemplo, catalisadores baseados em Rh ou Ir) alterou-se a polarização no átomo de boro para $M^{\delta+}-B^{\delta-}$, invertendo a reatividade usualmente observada nas hidroborações²⁸. Tal fato abriu novas possibilidades para explorar a reatividade de boranas e outros compostos de boro na síntese de compostos orgânicos de boro.

Marder e colaboradores estudaram protocolos de adição oxidativa de ligações B-H a metais de transição nas reações de hidroboração²⁹; eles observaram que tal adição poderia ser facilmente estendida para ligações análogas como B-B, B-S, B-Si e B-Sn, por exemplo. Em seus estudos, Marder et al. constataram que complexos metálicos bis(borila) poderiam produzir produtos de di-borção em reações com alcenos, assim como também adições 1,4 em compostos carbonílicos α,β -insaturados (Esquema 9)³⁰.

²⁸ Marder, T.B.; Norman, N.C.; *Top. Catal.*, **1998**, 5, 63-73.

²⁹(a) Knobler, C.B.; Marder, T.B.; Mizusawa, E.; Teller, R.G.; Long, J.A.; Behken, P.E.; Hawthorne, M.F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 2990-3004; (b) Long, J.A.; Marder, T.B.; Behnken, P.E.; Hawthorne, M.F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 2979-2989; (c) Hewes, J.D.; Kreimendahl, C.W.; Marder, T.B.; Hawthorne, M.F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 5757-5759.

³⁰Lawson, Y.G.; Lesley, M.J.G.; Marder, T.B.; Norman, N.C.; Rice, C.R.; *Chem. Comm.*, **1997**, 2051-2052.

Esquema 9: Reação de diboração de alcenos e compostos carbonílicos α,β -insaturados

Os estudos de Marder et. al. abriram novas possibilidades nas reações de borilações, principalmente nas reações de borilações utilizando catalisadores metálicos e compostos diboro (como bis(pinacolato)diboro e bis(catecolato)diboro). Dessa forma, uma variada gama de catalisadores metálicos foram investigados nas borilações de diferentes substratos orgânicos, provocando um aumento substancial no escopo reacional das borilações de compostos orgânicos. Estas borilações se destacaram pelas condições reacionais brandas, uma alta tolerância a diferentes grupos funcionais, o fácil acesso aos reagentes e a grande disponibilidade de metodologias.

Dentre os diversos protocolos desenvolvidos baseados nesta metodologia para borilação de moléculas orgânicas, destacam-se: (a) as diborações de alcinos catalisados principalmente por Cu, Pt, Pd e Ag³¹; (b) borilações de compostos carbonílicos α,β -insaturados catalisados principalmente por Cu, Pt, Rh, Ag e Ni³²; (c) as borilações de aril-haletos e aril-sulfonatos catalisados principalmente por Pd, Ni e Cu³³; (d) as borilações de alcanos via ativação de ligações C-H catalisadas principalmente por Ir, Ru e Rh³⁴ (Esquema 10).

³¹ Barbeyron, R.; Benedetti, E.; Cossy, J.; Vasseur, J.J.; Arseniyadis, S.; Smietana, M.; *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 8431-8452.

³² Yang, K.; Song, Q.; *Green Chem.*, **2016**, *18*, 932-936.

³³ Chow, W.K.; Yuen, O.Y.; Choy, P.Y.; So, C.M.; Lau, C.P.; Wong, W.T.; Kwong, F.Y.; *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 12518-12539.

³⁴ Mkhaliid, I.A.I.; Barnard, J.H.; Marder, T.B.; Murphy, J.M.; Hartwig, J.F.; *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 890-931.

a) diborações de alcinos catalisados por metais de transição

b) borilações de compostos carbonílicos α,β -insaturados

c) borilações de aril-haletos e aril-sulfonatos

$\text{X} = \text{Cl, Br, SO}_3\text{H}$

d) borilações de alcanos

Esquema 10: Principais reações de borilação de compostos orgânicos descritas na literatura

1.2. Hidroperóxidos orgânicos e suas aplicações em oxidações enantiosseletivas³⁵

Hidroperóxidos orgânicos são compostos orgânicos com a função peróxi ou peroxo em sua estrutura, possuindo uma fórmula estrutural de R-OOH (onde R é um grupo substituinte orgânico), de modo que estes compostos podem ser considerados a forma orgânica do peróxido de hidrogênio.

Usualmente, estes compostos são obtidos via reações de substituição entre o peróxido de hidrogênio e compostos orgânicos, como haletos de alquila, organofosfitos e organossulfonatos ou por meio de reações de adição do peróxido de hidrogênio a alcenos. Anions de superóxidos também podem ser utilizados na obtenção de hidroperóxidos orgânicos em reações de substituição. Outros procedimentos como a auto-oxidação de hidrocarbonetos, reações de alcenos com oxigênio singlete e o tratamento de ozônidos com alcoóis também são procedimentos utilizados no preparo de hidroperóxidos orgânicos.

Esta classe de compostos tem se destacado como oxidantes acessíveis e baratos em uma série de transformações em síntese orgânica, principalmente na oxifuncionalização assimétrica de substratos orgânicos. As oxifuncionalizações com hidroperóxidos podem ocorrer via oxidações nucleofílicas, como ocorre em epoxidações de olefinas, oxidações de sulfetos orgânicos e oxidações de aminas, por exemplo, ou via oxidações eletrofilicas, como ocorre em oxidações de Baeyer-Villiger, epoxidações de enonas, oxidações de sulfóxidos e oxidações de organoboranas, por exemplo (Esquema 11)³⁶.

Esquema 11: Oxidações nucleofílicas ou eletrofilicas por hidroperóxidos

³⁵ Berkessel, A.; Vogl N.; in “*The chemistry of peroxides - Vol. 2*” (Ed. Rappoport, Z), Cap. 6, John Wiley& Sons, **2006**.

³⁶Smith, M.B.; March, J.; *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure* (cap 19), 5th ed, John Wiley& Sons: New York, **2000**.

Há uma gama de protocolos para estas transformações de modo assimétrico, tais procedimentos podem ser realizados pela ação de hidroperóxidos quirais e/ou pela ação de catalisadores quirais (metálicos ou orgânicos) em conjunto com hidroperóxidos de alquila como oxidantes terminais.

1.2.1. Hidroperóxidos quirais

Hidroperóxidos quirais são moléculas orgânicas com a função hidroperóxido e que possuem uma assimetria em sua estrutura devido à presença de centros, eixos ou planos quirais. Assim, além de atuar na oxifuncionalização do composto orgânico, estas moléculas também podem induzir a assimetria nestas transformações.

Rebek et al. estão entre os primeiros a reportarem a utilização de hidroperóxidos quirais em oxidações enantiosseletivas. Neste trabalho, utilizaram o hidroperóxido quiral derivado de isoindolonas **1** em epoxidações de alcoóis alílicos e, apesar do sucesso em epoxidar estes substratos, observaram uma baixa enantiosseletividade³⁷ (Esquema 12).

Esquema 12: Epoxidação do ciclohex-2-enol pelo hidroperóxido quiral **1**

³⁷ Rebek Jr., J.; McCready, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5602-5605.

Ando et al. reportaram a síntese de uma série de hidroperóxidos quirais derivados de tioazolidinas (**2a-d**) *in situ* via ação de oxigênio singlete para a oxidação assimétrica de organossulfetos. Obtiveram sulfóxidos com bons rendimentos e e.e. moderados, além disso, investigaram o uso de $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ como catalisador, porém não observaram uma melhora significativa no rendimento e seletividade desta reação³⁸ (Esquema 13).

Esquema 13: Preparação do hidroperóxido **2** *in situ*, para oxidação enantiosseletiva de sulfetos orgânicos

Outro hidroperóxido interessante foi o reportado no trabalho de Kienle et al. Estes sintetizaram um hidroperóxido quiral a partir de duas unidades da *L*-prolina, obtendo uma dicetopiperazina **3**. Eles utilizaram o composto **3** na epoxidação de chalconas e também na oxidação de sulfetos orgânicos, observaram uma seletividade

³⁸ Takata, T.; Ando, W.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, 59, 1275-1276.

mediana, no caso da epoxidação das chalconas, e nula na oxidação dos organossulfetos³⁹ (Esquema 14).

Esquema 14: Exemplos do uso do hidropéroxido quiral 3 derivado da L-prolina em oxidações enantiosseletivas

Hidropéroxidos derivados de carboidratos, especificamente de hexenoses ou glicais, têm sido sintetizados e estudados pelos grupos de pesquisa de Chmielewski e Taylor ao longo dos últimos anos⁴⁰. Chmielewski et al. investigaram o uso desta classe de hidropéroxidos na oxifuncionalização assimétrica de aril-alquil-sulfetos e também na epoxidação de alcoóis alílicos (discutida mais a frente no item 1.2.2), e Taylor et al. a investigaram na oxifuncionalização de quinonas. Em ambos os estudos foram obtidos seletividades de baixa a média, dependendo principalmente dos substituintes presentes no fragmento de carboidrato utilizado (Esquema 15).

³⁹ Kienle, M.; Argyrakis, W.; Baro, A.; Laschat, S.; *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 1971-1974.

⁴⁰(a) Hamman, H.J.; Höft, E.; Mostowicz, D.; Mishnev, A.; Urbanczyk-Lipkowaska, Z.; Chmielewski, M.; *Tetrahedron*, **1997**, 53, 185-192; (b) Mostowicz, D.; Jurczak, M.; Hamann, H.J.; Höft, E.; Chmielewski, M.; *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 2617-2621; (c) Dwyer, C.L.; Gill, C.G.; Ichihara, O.; Taylor, R.K.; *Synlett*, **2000**, 704-706.

Chmielewski et al.

Taylor et al.

Esquema 15: Epoxidações de quinonas e oxidações de sulfetos orgânicos realizadas por hidroperóxidos derivados de hexenoses 4-11

Dentre as diversas moléculas apresentadas, o TADOOH (**12**), um hidroperóxido sintetizado a partir do TADDOL (**13**), demonstrou os melhores resultados nas oxidações assimétricas. Sintetizado por Seebach et al.⁴¹, este composto foi investigado em uma série de reações, como epoxidação de chalconas, oxidação de organossulfetos e oxidações de Baeyer-Villiger (discutida mais a frente no item 1.3.2). Observaram resultados interessantes tanto em termos de rendimento químico quanto óptico nas epoxidações e sulfoxidações (Esquema 16).

⁴¹ Aoki, M.; Seebach, D.; *Helv. Chim. Acta*, **2001**, 84, 187-207

Esquema 16: Oxidações enantiosseletivas utilizando o hidroperóxido quiral TADOOH (12)

1.2.2. Hidroperóxidos orgânicos e suas aplicações em oxidações catalisadas por metais de transição

Metais de transição são os catalisadores mais utilizados nas oxifuncionalizações de substratos orgânicos. Metais de alta valência, baixo potencial de oxidação e fortes ácidos de Lewis como Mo(VI), W(VI), V(V) e Ti (IV) são os catalisadores mais utilizados para estas oxifuncionalizações. Tanto que os complexos de Mo(VI) são largamente utilizados na produção industrial de óxido de propileno, assim como também os complexos de V(V) estão presentes em inúmeros procedimentos para a epoxidação de alcoóis alílicos em sínteses laboratoriais e industriais⁴².

Estes catalisadores favorecem a formação do complexo peroxo-metal, que ativa o hidroperóxido e oxifuncionaliza o substrato orgânico. Devido à natureza eletrofílica do complexo metal-peroxo, estes catalisadores são usualmente empregados em oxidações nucleofílicas, porém tais complexos também podem apresentar caráter bifílico favorecendo tanto oxidações nucleofílicas quanto eletrofílicas em determinados casos (Esquema 17), como por exemplo, na oxidação de sulfonas⁴³.

⁴² Sheldon R.A. em "The Chemistry of Functional Groups, Peroxides" ed. Patai, S.; **1983**, John Wiley and Sons, New York.

⁴³ (a) Dhakshinamoorthy, A.; Garcia, H.; Asiri, A.M.; *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 8012-8024; (b) Corma, A.; Garcia, H.; *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3837-3892.

Esquema 17: Oxidações nucleofílicas e eletrofílicas via ativação do hidroperóxido pelo catalisador metálico

O potencial catalítico destes catalisadores, em conjunto com a necessidade do desenvolvimento de um protocolo assimétrico nas oxifuncionalizações de substratos orgânicos, incentivou pesquisadores a explorar a combinação dos catalisadores metálicos disponíveis com os inúmeros ligantes quirais existentes nestas transformações assimétricas. Em 1980, Sharpless e colaboradores foram os pioneiros em demonstrar o potencial dessa combinação com o seu trabalho na epoxidação assimétrica de alcoóis alílicos catalisadas por Ti(IV)⁴⁴.

A epoxidação assimétrica de Sharpless consiste na oxifuncionalização de alcoóis alílicos formando epóxi-alcoóis com altos rendimentos e enantiosseletividade. Neste sistema utiliza-se Ti(*i*-PrO)₄ como catalisador, DET (*diethyl tartrate*) como indutor quiral, e TBHP (*t-butylhydroperoxide*) como oxidante terminal. A formação do complexo catalítico com os componentes desta reação favorece a adição do oxigênio somente por uma das faces *Re* ou *Si* do álcool alílico, de acordo com a configuração do ligante⁴⁵ (Figura 1).

⁴⁴ Katsuki, T.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5974-5876

⁴⁵ Lazllo, K.; Czako, B.; *Strategic Applications of Named Reaction in Organic Synthesis*, 1ed. Elsevier Print, London, **2005**

Figura 1: Epoxidação de Sharpless, ataque pela face *Re* ou *Si* do substrato dependendo do ligante utilizado.

O sucesso do protocolo de Sharpless na epoxidação de alcoóis alílicos, encorajou pesquisadores a testarem este sistema em outras oxidações orgânicas, em particular, nas reações de sulfoxidação e oxidações de Baeyer-Villiger.

As primeiras adaptações de sucesso do protocolo de Sharpless a sulfoxidações assimétricas foram realizadas concomitantemente e de forma independente por dois pesquisadores: H. B. Kagan e G. Modena. O protocolo de H. B. Kagan consiste na utilização de um sistema catalítico com excesso do éster tartárico, na proporção de 4:1 em relação aos outros componentes do sistema⁴⁶. Já o protocolo desenvolvido por G. Modena utiliza quantidades estequiométricas de água junto ao sistema catalítico $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/(+)\text{-DET}$ ⁴⁷. Em ambas as adaptações aril-alquil-sulfóxidos foram obtidas com alto rendimento e e.e. (excesso enantiomérico), sendo tais protocolos ainda hoje os mais utilizados na obtenção de sulfóxidos quirais⁴⁸ (Esquema 18).

⁴⁶ Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, M.N.; Kagan, H.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 8188-8193.

⁴⁷ Furia, F.; Modena, G.; Seraglia, R.; *Synthesis*, **1984**, 325-326.

⁴⁸ Zeng, Q.; Gao, S.; Chelashaw, A.K.; *Mini Rev. Org. Chem.*, **2013**, 10, 198-206.

Kagan: $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4/(R,R)\text{-DET}/\text{H}_2\text{O}$ (1:2:1)

acima de 99% e.e.

Modena: $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4/(R,R)\text{-DET}$ (1:4)

acima de 88% e.e.

Esquema 18: Oxidação enantiosseletiva de sulfetos orgânicos via protocolo de Modena e Kagan

Loop e colaboradores⁴⁹ foram os primeiros a tentar adaptar o protocolo de Sharpless a oxidações de Baeyer-Villiger para obtenção de lactonas quirais. Apesar do sucesso em oxidar as ciclobutanonas, a seletividade deste processo ficou aquém dos protocolos anteriores adaptados aos outros processos oxidativos (Esquema 19).

Esquema 19: Oxidações de Baeyer-Villiger utilizando o protocolo de Sharpless

Ao longo dos últimos anos, inúmeros protocolos para a oxifuncionalização assimétrica de substratos orgânicos foram desenvolvidos, principalmente para as reações de epoxidação e oxidações de sulfetos orgânicos. Porém, a maioria desses protocolos não obteve a mesma performance que os protocolos desenvolvidos por Sharpless, Kagan e Modena. No entanto, alguns protocolos, onde há uma abordagem diferente de como a utilização de outros dióis em substituição aos ésteres tartáricos, ou a

⁴⁹Loop, M.; Paju, A.; Kanger, T.; Pehk, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 7583-7586.

utilização de um hidroperóxido quiral em conjunto com o catalisador metálico, apresentaram resultados interessantes^{2,3,4}.

Altas enantiosseletividades foram observadas quando Uemura e colaboradores utilizaram BINOL como ligante quiral nas sulfoxidações catalisadas por Ti(IV) (acima de 96% e.e.)⁵⁰. Também Rossini e colaboradores obtiveram resultados semelhantes quando utilizaram hidrobenczóinas quirais **14a-b** como ligantes nestas reações⁵¹ (Esquema 20).

Uemura et. al

Rossini et. al

Esquema 20: Adaptações de Uemura e Rossini da metodologia de Kagan para as sulfoxidações enantiosseletivas

Adam e Korb investigaram o uso dos hidroperóxidos quirais **15**, **16** e **17** em combinação com Ti(Oi-Pr)₄ e dióis aquirais na epoxidação assimétrica de alcoóis alílicos e também na oxidação assimétrica de sulfetos orgânicos. Nas epoxidações, as seletividades foram de moderadas a excelentes obtendo epóxi-alcoóis com e.e. de 71-97%⁵², porém observou-se menor seletividade para as sulfoxidações com 21-75% de e.e.⁵³ (Esquema 21).

⁵⁰ Komatsu, N.; Nishibayashi, Y.; Sugita, T.; Uemura, S.; *Tetrahedron Lett.*; **1992**, 33, 5391-5394.

⁵¹ Superichi, S.; Scafato, P.; Restaino, L.; Rosini, C.; *Chirality*, **2008**, 20, 592-596.

⁵² Adam, W.; Korb, M.N.; *Tetrahedron Asymm.*, **1997**, 8, 1131-

⁵³ Adam, W.; Korb, M.N.; Roshman, K.J.; Saha-Moller, C.R.; *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3423-

Esquema 21: Epoxidações e sulfoxidações enantiosseletivas catalisadas por Ti(IV) utilizando hidroperóxidos quirais

Glicóis-hidroperóxidos também foram avaliados nas oxidações assimétricas catalisadas por Ti(IV). Chmielewski et al.^{40a} reportaram o uso destes hidroperóxidos-glicais em oxidações assimétricas de alcoóis alílicos empregando $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ como catalisador e baixas temperaturas (-20°C). Epóxi-alcoóis foram obtidos com até 50% de e.e. (Esquema 22).

Esquema 22: Epoxidações e sulfoxidações catalisadas por Ti(IV) utilizando hidroperóxidos quirais derivados de glicóis (4, 5, 6 e 7)

1.3. Resoluções cinéticas oxidativas

1.3.1. Aspectos teóricos das resoluções cinéticas⁵⁴

A resolução cinética é definida como um processo onde dois enantiômeros de um racemato são transformados em diferentes velocidades; se a resolução cinética é eficiente um dos enantiômeros da mistura racêmica é transformado no produto desejado, enquanto o reagente remanescente é recuperado sem modificações (Figura 2).

Figura 2: Esquema reacional de resolução cinética

Em resoluções cinéticas, a relação entre as diferentes velocidades de reação dos enantiômeros podem ser expressas como k_{rel} ou s (seletividade), onde $s = k_{\text{rel}} = k_{\text{rápido}}/k_{\text{lento}}$. Esta relação é ditada pela magnitude do $\Delta\Delta G^\ddagger$, que corresponde à diferença de energia entre os estados de transição diastereoisoméricos formados na etapa determinante da seletividade da resolução cinética (Figura 3).

Figura 3: Diagrama de energia de uma resolução cinética

Esta diferença de energia, ou seja, o valor de k_{rel} pode ser correlacionado às variáveis de concentração e e.e dos reagentes e produtos pelas equações (1) e (2), respectivamente.

⁵⁴Keith, J.M.; Larrow, J.F.; Jacobsen, E.N.; *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, 343, 5-26.

$$k_{\text{rel}} = \frac{\ln[(1-c)(1-ee)]}{\ln[(1-c)(1+ee)]} \quad (\text{Eq. 1})$$

$$k_{\text{rel}} = \frac{\ln[1-c(1-ee')]}{\ln[1-c(1+ee')]} \quad (\text{Eq. 2})$$

Equações (1) e (2) referentes ao valor de s para os reagentes (1) e produtos (2), onde c = conversão, ee = e.e. dos reagentes e ee' = e.e. dos produtos

1.3.2. Resoluções cinéticas oxidativas e suas aplicações sintéticas

Em processos de resolução cinética, diferentes transformações orgânicas podem ser empregadas na diferenciação enantiomérica de racematos. Dentre estas transformações destacam-se as acetilações, oxidações, reduções e hidrólises. Não há dúvida que dentre os processos de resolução cinética, as acetilações de alcoóis secundários catalisados por lipases são os procedimentos de maior sucesso em síntese orgânica. Porém, tem sido crescente o uso da resolução cinética oxidativa para separação de racematos de vários substratos orgânicos via oxifuncionalizações dos mesmos utilizando hidroperóxidos orgânicos⁵⁵.

Sharpless foi um dos pioneiros na utilização de protocolos oxidativos na resolução de racematos ao aplicar o seu protocolo de epoxidação assimétrica na resolução de alcoóis alílicos secundários⁵⁶. Com pequenas adaptações do processo original, como a utilização exclusiva de DIPT (*diisopropyl tartrate*) como ligante quiral, Sharpless obteve sucesso em sua empreitada, fundando as bases da resolução cinética oxidativa utilizando catalisadores baseados em Ti(IV) (Esquema 23).

Esquema 23: Esquema geral da resolução cinética oxidativa de alcoóis alílicos utilizando o protocolo de epoxidação assimétrica de Sharpless (EAS)

⁵⁵Pellissier, H.; *Adv. Synth Catal*, **2011**, 353, 1613-1666.

⁵⁶Martin, V.S.; Woodard, S.S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 6237-

Note-se que até os dias de hoje a metodologia de Sharpless é empregada com sucesso na resolução de epóxi-alcoóis para o acesso a intermediários quirais na síntese de fármacos e produtos naturais (Esquema 24)⁵⁷.

⁵⁷(a) Heravi, M.M.; Lashaki, T.B.; Poorahmad, N.; *Tetrahedron Asymm.*, **2015**, 26, 405-495; (b) Akkaladevi Venkatesham, K. N., *Tetrahedron Asymm.*, **2012**, 23, 1186–1197; (c) Sunohara, K.; Mitsuhashi, S.; Shigetomi, K.; Ubukata, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 5140–5144; (d) Sreedhar, E.; Kumar, R. S. C.; Reddy, G. V.; Robinson, A.; Babu, K. S.; Rao, J. M.; Srinivas, P. V., *Tetrahedron Asymm.*, **2009**, 20, 440–448

Esquema 24: Aplicação da EAS na resolução de alcoóis alílicos para a síntese de produtos naturais

Outra abordagem interessante das resoluções cinéticas oxidativas é a combinação da oxidação assimétrica de sulfetos orgânicos com a resolução cinética dos sulfóxidos formados inicialmente (Esquema 25).

Esquema 25: Esquema geral da síntese de sulfóxidos quirais via oxidação assimétrica de sulfetos orgânicos em combinação com a resolução cinética oxidativa

Uemura e colaboradores estão entre os primeiros a demonstrar a viabilidade desse processo, em 1993, utilizando o sistema $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4/\text{BINOL}/\text{TBHP}$ com quantidades pequenas de H_2O no meio reacional. Apesar da alta seletividade (até 96% de e.e.) os rendimentos foram baixos (~ 25%) (Esquema 26)⁵⁸.

Esquema 26: Protocolo de Uemura para oxidação enantiosseletiva / resolução cinética de sulfetos orgânicos

Desde então, diversos sistemas catalíticos têm sido desenvolvidos utilizando esta estratégia na obtenção de sulfóxidos quirais. Scettri e colaboradores utilizaram o hidroperóxido **18** derivado de (S)-norcânfora, onde este foi utilizado como indutor quiral e agente oxidante, para obter sulfóxidos com seletividade de moderada a excelente (Esquema 27)⁵⁹.

⁵⁸ Komatsu, N.; Hashizume, M.; Sugita, T.; Uemura, S.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4529-4533.

⁵⁹ Lattanzi, A.; Piccirillo, S.; Scettri, A.; *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 357-363.

Esquema 27: Oxidação enantiosseletiva / resolução cinética de sulfetos orgânicos utilizando furil-hidroperóxido

Sistemas catalíticos envolvendo complexos de Ti(IV)/BINOL imobilizados em líquido iônico SBA-15 (TiLSBA-15) e TBHP foram estudados por Saho et al., obtendo alto rendimento e seletividade, com a possibilidade de reciclagem do sistema catalítico (Esquema 28)⁶⁰.

Esquema 28: Oxidação enantiosseletiva / resolução cinética de sulfetos orgânicos utilizando Ti(IV)/BINOL suportado no líquido iônico SBA-15.

Apesar da maioria dos sistemas para a resolução cinética oxidativa utilizando hidroperóxidos ser baseada em catalisadores metálicos, há exemplos de outros sistemas nessas resoluções, destaque novamente para o TADOOH (**12**) sintetizado por Seebach e colaboradores⁴¹. Ao utilizar este hidroperóxido quiral na oxifuncionalização de ciclobutanonas racêmicas, Seebach et. al. observaram seletividades de moderadas a excelentes mostrando o potencial desta molécula para a diferenciação enantiomérica de racematos, com ciclobutanonas obtidas com até 99% e.e. (Esquema 29).

⁶⁰ Sahoo, S.; Kumar, P.; Levebvre, F.; Halligudi, S.B.; *J. Catal.*, **2009**, 262, 111-118.

Esquema 29: Resolução cinética oxidativa de ciclobutanonas utilizando o hidroperóxido quiral TADOOH (12)

Apesar de escasso, há alguns exemplos de resolução cinética oxidativa de ésteres e ácidos borônicos na literatura. Brondani et al. exploraram a resolução cinética de ésteres borônicos utilizando flavina-monooxigenases como oxidantes enantiosseletivos. Ao final dos estudos, observaram a alta seletividade deste catalisador na oxidação de ésteres borônicos, porém com baixo escopo reacional. Por exemplo: a resolução cinética da 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-feniletil)-1,3,2-dioxaborolano (**19a**) através da oxidação enantiosseletiva catalisada pela PAMO (fenilacetona monooxigenase) levou ao seu respectivo álcool com 91% de e.e. e com uma conversão de 49%, deixando o éster borônico com 85% de e.e. (Esquema 30)⁶¹.

⁶¹Brondani, P. B.; Dudek, H.; Reis, J. S.; Fraaije, M.W.; Andrade, L.H.; *Tetrahedron Asymm.*, **2012**, 23, 703-708.

Esquema 30: Resolução cinética de ésteres borônicos utilizando PAMO como catalisador quiral.

2. Objetivos

A oxidação de ácidos e ésteres borônicos utilizando hidroperóxidos é bem estabelecida na literatura, porém a assimetria nesta transformação foi pouco explorada. Observa-se na literatura, uma variada gama de moléculas e metodologias para oxidações assimétricas de compostos orgânicos utilizando hidroperóxidos. Propõe-se, portanto, explorar essas moléculas e metodologias na oxidação de ácidos e ésteres borônicos, avaliando a quimio- e enantiosseletividade dessas reações, bem como fatores que regem tal seletividade.

2.1. Objetivos específicos

- Sintetizar e caracterizar os hidroperóxidos quirais TADOOH (**12**) e o hidroperóxido-glicol **8**;
- Sintetizar e caracterizar ésteres borônicos com diferentes grupos químicos e estruturas;
- Avaliar o potencial oxidativo e seletivo destes hidroperóxidos orgânicos, bem como protocolos de oxidação enantiosseletiva clássicos como o protocolo de epoxidação de Sharpless frente aos diferentes ésteres borônicos;
- Avaliar os fatores que regem tal seletividade nestes processos a fim de compreender e aperfeiçoar estes protocolos;

3. Resultados e discussão

3.1. Síntese dos hidroperóxidos quirais

3.1.1. Síntese do TADOOH (12) ((4*R*,5*R*)-5-[(hidroperoxidifenil)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)difenilmetanol)

O TADOOH (12) é um hidroperóxido quiral derivado do TADDOL (13) ((4*R*,5*R*)-2,2-dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenildioxolano-4,5-dimetanol), um diol quiral comercialmente disponível reconhecido como indutor de assimetria em diversos processos químicos⁶². Como já descrito, Seebach et al. sintetizaram e estudaram o TADOOH (12) a fim de explorar a sinergia das propriedades assimétricas da família de moléculas derivadas do TADDOL (13) em conjunto com o potencial oxidante do grupo hidroperóxido do TADOOH (12) em diversas oxifuncionalizações assimétricas⁴¹.

Para a síntese do hidroperóxido 12, Seebach et. al., propuseram a formação do composto monoclorado 21 via a reação de Appel a partir do TADDOL (13), para em seguida obter o TADOOH (12) via a substituição nucleofílica do átomo de Cl pelo hidroperóxido (Esquema 31).

Esquema 31: Proposta de síntese do TADOOH (12) a partir do TADDOL (13)

A reação de Appel é uma reação clássica para a obtenção de haletos orgânicos a partir de alcoóis; esta consiste na utilização de uma fosfina em conjunto com um doador de haletos para realizar tal substituição⁶³ (Esquema 32).

⁶² (a) Ocampo, R.A.; Scoccia, J.; Constantino, A.R.; Schneider, M.G.M.; Gerbino, D.C.; Zuñiga, A.E.; Pereyra, M.; Koll, L.C.; Mandolesi, S.D.; *Catal. Comm.*, **2015**, 58, 209-214; (b) Allmendinger, S.; Kinuta, H.; Breit, B.; *Adv. synth. Catal.*, **2015**, 357, 41-45; (c) Ferris, G.E.; Hong, K.; Roundtree, I.A.; Morken, J.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 2501-2504.

⁶³ Seebach, D.; Pichota, A.; Beck, A.K.; Pinkerton, A.B.; Litz, T.; Karjalainen, J.; Gramlich, V.; *Org. Lett.*, **1999**, 1, 55-58.

Ao proceder este novo protocolo, utilizando 2 equivalentes de MsCl e BuLi obteve-se o TADCl (**21**) com 54% de rendimento. Ao proceder com o mesmo protocolo utilizando 3 equivalentes de BuLi e MsCl, observou-se a completa conversão do TADDOL (**13**) em TADCl (**21**), obtendo-o com 90% de rendimento após a filtração da mistura reacional em alumina básica (para a retirada do ácido sulfônico formado) e com pureza adequada para a próxima etapa reacional (Esquema 34).

A etapa final para síntese do TADOOH (**12**) consiste em realizar uma substituição do átomo de Cl pelo grupo hidroperóxido. Seebach et al. realizaram este procedimento utilizando 20 equivalentes de UHP (*urea hydroperoxide*) em DMF seco, deixando a reação sob agitação em atmosfera de N₂ por 24h (Esquema 35).

Ao aplicar este protocolo para síntese do TADOOH (**12**) a partir do TADCl (**21**) obtido na etapa anterior, observou-se a formação do TADOOH (**12**) junto com o TADDOL (**13**) em 1:1,3 (TADOOH:TADDOL).

A formação do TADDOL (**13**) no meio reacional foi problemática, uma vez que por possuir um Rf próximo ao TADOOH (**12**) tornou a separação desta mistura em

58

sílica pouco eficiente. Após proceder com duas etapas de purificação em coluna cromatográfica de sílica obteve-se o TADOOH (**12**) com 10% de rendimento.

Procedimentos para a retirada do DMF do meio reacional, como altas temperaturas ou extrações aquosas podem contribuir para a formação do TADDOL (**13**) no meio via a degradação do TADOOH (**12**). A fim de evitar estes procedimentos, outros sistemas de solventes foram testados para a síntese de **12**, sistemas utilizando THF/DMF, THF ou sistemas sem solvente foram avaliados (Tabela 1).

Tabela 1: Sistemas de solventes testados para a síntese de 12

Entrada	Solvente	Tempo reacional	Temperatura	Conv. (%) / (TADOOH:TADOOL)
1	THF : DMF (1:0,2)	24h	t.a.	50 (3:1)
2	THF : DMF (1:0,2)	24h	40 °C	59 (2:1)
3	THF	24h	t.a.	67 (3,3:1)
4	THF	48h	t.a.	>99 (4:1)
5	s/ solvente	24h	t.a	2 (-)

Destes procedimentos, o mais frutífero foi o procedimento utilizando THF e 20 equivalentes de UHP, e após 48 h de reação obteve-se o hidroperóxido **12** com uma pequena quantidade de TADDOL de ~20% (Esquema 36).

Esquema 36: Síntese do TADOOH (12) utilizando THF como solvente

Os procedimentos de purificação em coluna e recristalização em THF foram suficientes para obter o TADOOH (**12**) como único produto como observado no espectro de RMN de ^1H . Neste, se observa a presença dos picos referentes ao metino do TADOOH (**12**) em 5,03 e 5,14 ppm, sem a presença dos metinos do TADCl (**21**) em 5,11 e 5,36 ppm e do TADDOL (**13**) em 4,6 ppm (Figura 4).

Figura 4: Espectro de RMN de ^1H do TADOOH (200 MHz, CDCl_3).

3.1.2. Síntese do 1-O-oxidanil-4,6-di-O-pivaloil-2,3-dideoxi- α -D-erythro-hex-2-enopirranose (8), o hidroperóxido derivado da D-glicopirranose.

Em um dos últimos estudos na investigação de hexenoses-hidroperóxidos em oxifuncionalizações assimétricas publicados por Bundu et al.⁶⁵, eles investigaram a influência dos diferentes fragmentos de carboidratos na seletividade das epoxidações de quinonas. Neste conjunto de moléculas, Bundu et. al. observaram que os hidroperóxidos derivados de D-glicopirranoses eram os hidroperóxidos mais efetivos. Além disso, a presença do grupo pivaloato, em vez do grupo acetato, conferia maior estabilidade ao hidroperóxido-glicol. Dito isto, o hidroperóxido-glicol **8** foi o mais eficiente e o mais estável dentre os hidroperóxidos derivados de pirranoses estudados em oxidações enantiosseletivas (Figura 5).

⁶⁵Bundu, A.; Berry, N.G.; Gill, C.D.; Dwyer, C.L.; Stachulski, A.V.; Taylor, R.J.K.; Whittall, J.; *Tetrahedron Asymm.*, **2005**, 16, 283-293.

Figura 5: Hexenoses-hidroperóxidos estudadas por Bundu na oxifuncionalização assimétrica de substratos orgânicos.

A rota sintética proposta para a síntese de **8** partindo-se do tri-O-acetilglicol (**25**), consiste em converter **25** via rearranjo de Ferrier em **26**, para depois realizar uma hidrólise deste seguida da esterificação com cloreto de pivaloíla obtendo o intermediário **28**. Com este intermediário é realizada uma substituição nucleofílica utilizando peróxido de hidrogênio para obter o hidroperóxido **8** (Esquema 37)⁶⁵.

Esquema 37: Rota para a síntese de **8** proposta por Bundu.

Descoberto por Robert J. Ferrier, o rearranjo homônimo é uma reação onde ocorre uma substituição nucleofílica junto com um deslocamento alílico em um glicol ocasionando a mudança de posição da dupla ligação do carboidrato (Esquema 38)⁶⁶.

⁶⁶ Ferrier, R. J.; Overend, W. G.; Ryan, M. E., *J. Chem. Soc.* **1962**, 3667–3670.

Esquema 38: Rearranjo de Ferrier em glicosídeos.

Deste modo, seguindo a proposta no artigo de Bundu et al., realizou-se o rearranjo de Ferrier com o refluxo de **25** em EtOH utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalisador. Ao final da reação, obteve-se **26** com baixo de rendimento (3% de rendimento) além da formação de vários coprodutos dificultando a purificação do composto **26** (Esquema 39).

Esquema 39: Rearranjo de Ferrier de **25** utilizado $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalisador

A fim de obter uma reação mais limpa e com maior conversão optou-se por buscar um procedimento alternativo para a síntese de **26**. O protocolo desenvolvido por Saeng e colaboradores⁶⁷, onde este utiliza iodo molecular em DCM para catalisar o rearranjo de Ferrier na presença do aditivo desejado, pareceu uma alternativa interessante para o rearranjo de Ferrier em **25**. Ao atuar com este procedimento para a síntese de **26** e após a extração do produto do meio reacional e evaporação do solvente, obteve-se o composto requerido **26** com 80% de rendimento (Esquema 40). O produto final apresentou pureza necessária para a próxima etapa reacional, não sendo necessárias outras etapas de purificação.

⁶⁷ Saeng, R.; Sirion, U.; Sahakitpichan, P.; Isobe, M.; *Tetrahedron Lett*, **2003**, *44*, 6211-6215.

Esquema 40: Síntese de **26** através do protocolo de Saeeng

A hidrólise de **26** foi realizada pela simples dissolução e agitação deste composto em MeOH:H₂O:Et₃N (9:6:1) por 1,5h obtendo ao final o composto **27** como com 95% de rendimento (Esquema 41)⁶⁸.

Esquema 41: Hidrólise de **26** para a síntese do composto **27**.

A próxima etapa consistiu na esterificação de ambas as hidroxilas do composto **27** com cloreto de pivaloíla (PivCl). Embora a esterificação de glicóis seja um procedimento comum em síntese orgânica, diversos protocolos foram testados a fim de obter a esterificação completa da molécula **27**. Procedimentos de esterificação usuais, como a utilização de piridina ou DMAP como catalisador em DCM, ou ainda procedimentos envolvendo LiCl como catalisador em um sistema sem solvente não foram efetivos para esterificação completa de **27**. Nestes procedimentos, observou-se a formação majoritária do produto mono-esterificado, e mesmo com a adição de excesso dos reagentes ou com o aumento do tempo reacional não se observou a formação do produto di-esterificado **28** em proporção satisfatória.

O produto requerido **28** foi obtido ao proceder utilizando piridina como solvente e cloreto de pivaloíla em excesso (6 equivalentes). Após a extração do solvente utilizando CuSO₄sat. e a purificação em coluna do extrato bruto, obteve-se **28** com 80% de rendimento (Esquema 42).

⁶⁸ Minuth, T.; Boysen, M.M.; *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4212-4215.

Esquema 42: Esterificação de **27** utilizando PivCl para obter o composto **28**

A última etapa reacional para a síntese do hidroperóxido **8**, envolveu a substituição do grupo etóxi pelo íon hidroperóxido. Usualmente, utiliza-se um ácido de Lewis para catalisar este processo, como por exemplo, H_2SO_4 ⁶⁹ ou MoO_3 ^{40b}. No procedimento original, Bundu et al. obtiveram o hidroperóxido **8** a partir de **28** utilizando ácido sulfúrico como catalisador com a reação com peróxido de hidrogênio em dioxano após 4 dias de reação. Ao proceder com o mesmo procedimento observou-se uma baixa conversão do substrato **28** além da formação de coprodutos, o que prejudicou o rendimento final da reação (Esquema 43).

Esquema 43: Síntese de **8** via **a** partir do composto **28**

A fim de melhorar a performance desta reação variações deste procedimento foram testados. Deste modo, ajustou-se a quantidade de catalisador, de hidroperóxido e o tempo reacional. Ao fim dos testes procedeu-se com a utilização de $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}_2$ como solvente (após a mistura de 1:1 de Et_2O e H_2O_2 35%, separação da fase orgânica e secagem da mesma com MgSO_4), 1 eq. de H_2SO_4 conc., e 24 horas de reação sob atmosfera inerte.

Ao seguir com estas condições e após a purificação do extrato bruto em sílica utilizando como eluente $\text{AcOEt}/\text{hexano}$ (1:4), obteve-se o hidroperóxido **8** com 40% de rendimento e em uma mistura anomérica de $\alpha:\beta$ em 2:1, conforme verificado no RMN de ^1H (Figura 6). O anômero α é observado via a integração dos prótons em 6,03; 6,00 e 5,53 ppm e o anômero β é observado via a integração do prótons em 6,15; 6,11 e 5,60 ppm, conforme relatado por Bundu et al⁶⁵.

⁶⁹ Fehllhaber, H.W.; Snatzke, G.; Vlahov, I.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 637-638.

Figura 6: RMN de ^1H da mistura dos anômeros $\alpha:\beta$ (2:1) do produto de **8** (200 MHz, CDCl_3). No destaque os picos com integração 1 são referentes ao anômero α e os picos com integração 0,5 são referentes ao anômero β

A fim de obter o anômero α de **8** na maior pureza possível, o extrato obtido anteriormente foi submetido a uma nova purificação em coluna utilizando como eluente AcOEt/hexano (1:4). Deste modo, o anômero α de **8** foi obtido com 18% de rendimento, e em uma mistura anomérica $\alpha:\beta$ (93:7), conforme mostrado na Figura 7.

Figura 7: RMN de ^1H da mistura dos anômeros α : β (93:7) do hidroperóxido de **8** (200 MHz, CDCl_3). No destaque os picos com integração 1 são referentes ao anômero α e os picos com integração 0,06-0,07 são referentes ao anômero β

3.2. Síntese dos ésteres alquil-borônicos

Os ésteres alquil-borônicos são objeto de estudo desta tese na oxidação enantiosseletiva/resolução cinética de ésteres borônicos. Tais compostos são interessantes intermediários sintéticos, pois as transformações no grupo borila ocorrem com a retenção da configuração do composto original. Porém, diferentemente dos ésteres aril-, alquenil- e alil-borônicos, estes não são efetivos nas reações de acoplamento de Suzuki, devido principalmente à competição entre a reação de acoplamento e a β -eliminação de hidrogênio. Há, no entanto, diversos estudos com modificações do protocolo original de Suzuki a fim de realizar reações de acoplamento com ésteres borônicos de alquila, mas mesmo assim o escopo reacional destes protocolos é limitado⁷⁰.

Apesar da limitação destes compostos à reação de Suzuki, outros protocolos de reação para formação da ligação C-C foram desenvolvidos a fim de utilizar estas

⁷⁰ Crudden, C.M.; Glasspoole, B.W.; Lata, C.J.; *Chem. Comm.*, **2009**, 6704-6716.

moléculas na síntese de produtos naturais, ou de intermediários com maior complexidade estrutural, como por exemplo, a reação de Petasis ou a homologação de Matteson⁷⁰.

Dos ésteres borônicos propostos para os estudos de oxidação enantiosseletiva/resolução cinética, inicialmente os ésteres fenilborônicos **29a-b** foram utilizados como substratos de estudo a fim de avaliar o potencial oxidativo dos hidroperóxidos quirais. Após esta avaliação, o substrato modelo **19a** foi analisado na oxidação enantiosseletiva frente aos hidroperóxidos quirais. Além deste substrato modelo, ésteres 1-feniletilborônicos com diferentes ligantes no átomo de boro (**19b-c**), assim como também ésteres borônicos com diferentes funções orgânicas (**30a-c**, **31a-b** e **32**) foram objetos de estudo na oxidação enantiosseletiva com hidroperóxidos quirais (Esquema 44).

Esquema 44: Ésteres borônicos sintetizados para os estudos de oxidação enantiosseletiva/resolução cinética utilizando hidroperóxidos quirais

3.2.1. Síntese dos ésteres fenilborônicos (**29a-b**) e dos ésteres 1-feniletilborônicos (**19a-c**)

Ésteres borônicos de estrutura simples podem ser facilmente obtidos através da condensação do respectivo ácido borônico com o diol ou diácido requerido, para depois realizar as modificações estruturais necessárias. Os ésteres fenilborônicos **29a-b** foram obtidos a partir do ácido 1-fenilborônico (**33**).

A síntese de **29a**, procedeu-se com a destilação da mistura reacional (ácido borônico **33** e pinacol em THF) à baixa pressão, para a retirada do solvente junto com a água formada da condensação entre os reagentes, deslocando o equilíbrio desta condensação para a formação do éster borônico **29a**. Após repetir este procedimento três vezes, deixou-se a reação por 16 horas em agitação sob atmosfera de N₂. Ao final do procedimento obteve-se **29a** com 80% de rendimento (Esquema 45).

Esquema 45: Condensação do ácido borônico **33** e pinacol

Já para a obtenção de **29b**, um sistema contendo o ácido borônico **33** e o diácido MIDA (*N-methyliminodiacetic acid*) em tolueno:DMSO (4:1) em uma aparelhagem Dean-Stark foi submetido a refluxo por 16 horas, até a completa conversão do ácido borônico no seu respectivo MIDA boronato **29b**. Ao fim do procedimento e após a purificação do produto em coluna cromatográfica obteve-se **29b** com 30% de rendimento (Esquema 46).

Esquema 46: Condensação do ácido borônico **33** e o diácido MIDA

Os ésteres 1-feniletilborônicos **19a-c** foram obtidos a partir da condensação do ácido 1-fenilvinilborônico (**34**) com o respectivo diálcool ou diácido. Para a síntese de **19a** procedeu-se com a reação do ácido borônico **34** com pinacol do mesmo modo que o composto **29a** (esquema 45). Ao obter o respectivo éster 1-fenilvinilborônico (**35a**), realizou-se uma hidrogenação deste em MeOH utilizando Pd/C como catalisador sob atmosfera de H₂, obtendo ao final o respectivo éster borônico **19a** com 70% de rendimento. O mesmo procedimento foi realizado para a obtenção do éster borônico **19c** derivado do (-)-pinanodiol; ao final do processo obteve-se **19c** com 55% de rendimento nas duas etapas reacionais (Esquema 47).

Esquema 47: Síntese dos ésteres borônicos **19a** e **19c**

O MIDA boronato **19b** foi obtido a partir da condensação de **34** com o diácido MIDA em tolueno: DMSO (4:1), após este procedimento o éster vinilborônico **35b** foi hidrogenado em reação catalisada por Pd/C em THF, e o composto **19b** foi obtido com 50% de rendimento geral (Esquema 48).

Esquema 48: Síntese do MIDA boronato **19b**

Foram feitas tentativas da síntese de outros derivados do esqueleto estrutural do éster 1-feniletilborônico, como os derivados de (-)-DIPT (*diisopropyl tartrate*) (**19d**), TADDOL (**19e**) e (-)-efedrina (**19f**) (Esquema 49).

Esquema 49: Ésteres borônicos derivados do DIPT (**19d**), TADDOL (**19e**) e efedrina (**19f**)

No entanto, ao proceder com a condensação entre o DIPT e o ácido borônico **34**, observou-se a formação de vários coprodutos devido à instabilidade da molécula formada. No caso do éster borônico **19e** derivado do TADDOL, não se observou nenhum indício da formação do produto de condensação.

Já a síntese do éster borônico **19f** derivado da (-)-efedrina, obteve-se relativo sucesso. A primeira tentativa consistiu na condensação entre a (-)-efedrina e o ácido borônico **34**, para então realizar a hidrogenação do produto desta reação. O éster 1-fenilvinil borônico **35f** foi obtido via o refluxo do ácido 1-fenilvinilborônico (**34**) e a (-)-efedrina em tolueno na presença de peneiras moleculares de 4 Å, obtendo com sucesso o compostos **35f**. No entanto, não foi possível a hidrogenação do mesmo devido a baixa reatividade do material frente aos catalisadores suportados em carbono testados (Pd/C, Pt/C e Ru/C) (Esquema 50).

Esquema 50: Síntese do composto **19f** a partir do ácido borônico **34**.

Uma segunda abordagem para a síntese de **19f** consiste em obter o ácido 1-feniletilborônico (**36**) para então realizar a condensação deste com a (-)-efedrina (Esquema 51).

Esquema 51: Proposta para a obtenção do éster borônico **19f** derivado da (-)-efedrina.

Para a obtenção do composto **36**, protocolos como: a) a transesterificação do éster borônico derivado de pinacol **19a** em presença de uma resina polimérica contendo ácido borônico em sua estrutura⁷¹, ou b) a hidrólise ácida dos respectivos trifluoroboronatos⁷² ou dietanolamina boronatos⁷³ (obtidos a partir do éster borônico **19a**), foram testados para a obtenção do ácido borônico **36**, porém sem sucesso.

Conseguiu-se obter o ácido borônico **36** via a hidrogenação do ácido 1-fenilvinilborônico (**34**) utilizando Pt/C em THF sob atmosfera de H₂. Devido à sensibilidade deste composto à sílica, o extrato bruto foi utilizado para as reações posteriores. A condensação do ácido borônico **36** e da (-)-efedrina foi realizada via dois procedimentos: a) via refluxo em tolueno na presença de peneiras moleculares; e b) via o refluxo dos mesmos reagentes em tolueno em uma aparelhagem de Dean-Stark.

Ao final obteve-se o respectivo éster borônico derivado da (-)-efedrina **19f** em ambos os processos, porém o procedimento utilizando a aparelhagem Dean-Stark forneceu um produto mais limpo do que o procedimento utilizando peneiras moleculares (Esquema 52).

⁷¹ Penninton, T.E., et.al., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 6657-6660.

⁷² Inglis, S.R.; *J. Org.Chem.*, **2010**, 75, 468-471.

⁷³ Sun, J., et. Al., *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 3571-3575.

Esquema 52: Síntese do éster borônico derivado da efedrina **19f** via condensação entre o ácido borônico **36** e (-)-efedrina.

Apesar de esta molécula ser instável à sílica e à presença de oxigênio, conseguiu-se detectá-la via análise em CG-MS. Nesta análise, observam-se os picos referentes ao 1-feniletanol (**20**) (RT ~5 min.), à efedrina (RT ~9 min.) e aos diastereoisômeros de **19f** (RT ~19 min. e ~20 min.). Junto com a observação do espectro de massa de **19f**, onde se confirma a presença mesmo pelos os principais fragmentos observados de m/z 279 correspondente à $[M^+]$ $C_{18}H_{22}BNO$ e de m/z 264 correspondente à $[M^+ - CH_3]$ $C_{17}H_{19}BNO$.

Figura 8: Cromatograma referente a análise do produto bruto da condensação entre ácido borônico **34** e a (-)-efedrina e o espectro de massa referente ao composto **19f**

3.2.2. Síntese dos compostos β -boronil-ésteres (30a-c), β -boronil-amidas (31a-b) e β -boronil-nitrila (32)

Os compostos β -boronil-carbônicos **30a-c** e **31a-b** e o composto β -boronil-nitrila **32** podem ser obtidos a partir dos respectivos compostos α,β -insaturados via reações de borilação catalisadas por metais de transição (Esquema 53).

Esquema 53: Proposta de síntese dos compostos β -boronilcarbonílicos via reações de borilação

Matter et al. foram os pioneiros a explorar a borilação destes compostos utilizando catalisadores baseados em Pt e bis(boronatos) como fonte de boro para estas reações. Outros metais de transição, como Ag, Ni, Zn, Pd, Fe e Cu foram aplicados com sucesso como catalisadores nestas borilações. No entanto, dentre estes metais os catalisadores baseados em Cu foram os mais explorados devido ao seu baixo custo e robustez.

β -Borilações de compostos carbonílicos α,β -insaturados catalisadas por Cu foram inicialmente desenvolvidos por Hosomi et. al.⁷⁴ e Miyaoura et. al.⁷⁵, concomitantemente. A partir de então, vários pesquisadores exploraram este protocolo a fim aumentar o escopo reacional ou melhorar o desempenho desta reação⁷⁶. Porém, os estudos de Yun et al.⁷⁷ demonstraram que a presença de uma base forte e um álcool como aditivo aceleram a reação, melhorando substancialmente a performance destas borilações. Destaque também para os estudo de Santos et al.⁷⁸, onde estes desenvolveram um protocolo de β -borilação de compostos carbonílicos em meio aquoso catalisado por Cu_2SO_4 .

⁷⁴ Hosomi, A.; Ito, H.; Tateiwa, J.; Yamanaka, H.; *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 6821-6825.

⁷⁵ a) Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaoura, N.; *Chem. Lett.*, **2000**, 982-983; b) Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaoura, N.; *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 625, 47-53.

⁷⁶ a) O'Brien, J.M.; Lee, K.; Hoveyda, A.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 10630-1-633; b) Sole, C.; Tatla, A.; Mata, J.A.; Whiting, A.; Gulyas, H.; Fernadez, E.; *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 14248-14257; c) Kliman, L.T.; Mlynarski, S.N.; Ferris, G.E.; Morken, J.P.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 124, 536-539; d) Kliman, L.T.; Schuster, C.H.; Morken, J.P.; *Nature*, **2014**, 505, 386-390; Dewhurst, R.D.; Marder, T.B.; *Nat. Chem.*, **2014**, 6, 279-280.

⁷⁷ Mun, S.; Lee, J.; Yun, J.; *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4887-4889.

⁷⁸ Thorpe, S.B.; Calderone, J.A.; Santos, W.L.; *Org. Lett.*, **2012**, 14, 1918-1921.

3.2.2.1. Síntese dos ésteres e amidas α,β -insaturados

Inicialmente, foram sintetizados os ésteres e amidas α,β -insaturados (**37a-c** e **38a-b**, respectivamente) que serão utilizados como substratos de partida para as reações de borilação. Estes foram sintetizados a partir da cinamonitrila (**39**) através de procedimentos simples e rápidos.

Para a síntese dos ésteres **37a-c**, inicialmente realizou-se a hidrólise da cinamonitrila (**39**) em meio básico (NaOH 10%) a fim de obter o respectivo ácido carboxílico **40**. A partir deste ácido foram realizadas esterificações catalisadas por H_2SO_4 (5 %mol) em meio alcoólico que forneceram os ésteres **37a-c** com excelentes rendimentos (Esquema 54).

Esquema 54: Síntese dos ésteres **37a-c**

As amidas α,β -insaturadas (**38a-b**) foram obtidas a partir da cinamida (**41**). Para a síntese de **41**, procedeu-se com o refluxo da nitrila **39** em meio ácido e desidratante ($\text{AcOH}_{\text{conc}}:\text{H}_2\text{SO}_{4\text{conc.}}$ (2:1)) (Esquema 55)⁷⁹.

Esquema 55: Síntese da cinamida (**41**)

⁷⁹ Moorthy, J.N.; Singhal, N.; *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 1926-1929.

Realizou-se o procedimento de mono-alquilação da cinamida **41** utilizando brometo de alquila via protocolo desenvolvido por Gadja e Zwierzak⁸⁰. Estes realizaram com sucesso mono- e di-alquilações de benzoamidas utilizando CTF (catálise por transferência de fase). Empregando-se um sistema de fase sólida/líquido (NaOH/Na₂CO₃ em tolueno) e um sal de amônio quaternário como catalisador (NBu₄Br), realizou-se a reação entre a amida **41** e o brometo de butila, a fim de obter a amida **38b**. Porém, esta molécula foi obtida com baixa conversão e rendimento. Mesmo quando se empregou o dobro de equivalentes do bromoalcano, não houve alteração significativa na conversão e no rendimento (Esquema 56).

Esquema 56: Alquilação da amida **41** via protocolo de Gadja e Zwierkaf

O protocolo de Sukata⁸¹ mostrou-se mais eficiente para a síntese das amidas **38a-b**. Este consiste na utilização de KOH suportado em Al₂O₃ em dioxano para a alquilação de amidas utilizando brometo de alquila. Ao empregar a metodologia de Sukata para a síntese das amidas **38a** e **38b**, utilizando 2,5 equivalentes do bromoalcano apropriado, obtiveram-se as respectivas amidas com rendimentos e pureza satisfatórios (Esquema 57).

⁸⁰ Gadja, T.; Zwierzak, A.; *Synthesis*, **1981**, 1005-1008.

⁸¹ Sukata, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 838-843.

Esquema 57: Alquilação da amida **41** via protocolo de Sukata

3.2.2.2. β -Borilação de compostos amidas e ésteres α,β -insaturados

Dentre os diversos protocolos desenvolvidos para β -borilação de compostos carbonílicos, inicialmente optou-se por testar o protocolo de Santos para a síntese dos ésteres borônicos **30a-c**, **31a-b** e **32**. Utilizando CuSO_4 , piridina e $(\text{B}(\text{pin}))_2$ em água, Santos e colaboradores obtiveram compostos β -boronil-carbonílicos (ésteres e cetonas) com excelentes rendimentos. Além dos excelentes resultados, o procedimento é realizado em meio aquoso, o que é uma vantagem frente ao uso de solventes anidros e sistemas que necessitam de atmosfera inerte (Esquema 58)⁷⁸.

Esquema 58: Protocolo de Santos para β -borilação de compostos carbonílicos α,β -insaturados

O protocolo de Santos foi testado com a cinamonitrila (**39**) para verificar a aplicabilidade deste procedimento aos outros compostos. Ao proceder com este protocolo durante um período de 2 a 24 horas, observou-se uma baixa conversão do substrato. A baixa solubilidade do substrato orgânico no meio aquoso pode ter prejudicado o rendimento desta reação. A fim de melhorar o desempenho desta reação, outros sistemas de solventes foram testados, como por exemplo, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ (1:1),

H₂O:MeOH (9:1), H₂O:THF (1:1) e H₂O:THF (9:1), porém mesmo nestes sistemas os resultados não foram satisfatórios.

O único composto obtido por este protocolo foi o composto β -boronitrila **32**, onde, ao proceder com o protocolo de Santos utilizando 2 equivalentes de bis(pinacolato)diboro, sendo 1 equivalente adicionado inicialmente, e depois a cada uma hora adicionado 0,5 equivalente conseguiu-se obter com sucesso o produto **32** (Esquema 59).

Esquema 59: Síntese do composto β -boronil nitrila (**32**)

Uma alternativa interessante para a β -borilação de compostos carbonílico α,β -insaturados é o protocolo de Yun e colaboradores⁷⁷, este consiste em preparar o aduto B-Cu no meio reacional empregando CuCl, NaOt-Bu e $(\text{Bpin})_2$, para então adicionar o composto carbonílico α,β -insaturado. Além dos excelentes resultados, uma variante deste protocolo também foi aplicada na síntese de β -boronil-amidas⁸².

A síntese dos β -boronil-ésteres (**30a-c**) utilizando o protocolo de Yun foi realizada com sucesso a partir dos respectivos compostos carbonílicos α,β -insaturados (Esquema 60).

⁸² Chea, H.; Sim, H.S.; Yun, J.; *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 855-858.

Esquema 60: Aplicação do protocolo de Yun para a síntese dos compostos β -boronil ésteres **30a**, **30b** e **30c**

Já para a síntese das β -boronil-amidas **31a-b** houve a necessidade de adaptações deste protocolo, como a adição de maiores quantidades do bis(boronatos) (2 equivalentes) e aumento da temperatura reacional para 60°C. Desse modo, obtiveram-se as respectivas β -boronil-amidas **31a** e **31b** com 46% e 50% de rendimento, respectivamente (Esquema 61).

Esquema 61: Aplicação do protocolo de Yun para a síntese dos compostos β -boronil amidas **31a** e **31b**

3.3. Oxidação enantiosseletiva de ésteres borônicos

Oxidações de compostos orgânicos de boro são procedimentos bem conhecidos na literatura. Há uma grande gama de reagentes/oxidantes relatados⁵, porém o procedimento mais usual é a utilização de peróxido de hidrogênio em meio básico. Observam-se nestes procedimentos a retenção da configuração original do ácido ou éster borônico original.

Kuivila⁸³ foi o primeiro a determinar o mecanismo das oxidações de ácidos borônicos utilizando hidroperóxidos. Nestes estudos, foi demonstrado que esta reação é de primeira ordem em relação ao ácido borônico e ao hidroperóxido, e também que a etapa lenta desta reação é a quebra da ligação C-B para a formação da ligação C-O (Esquema 62).

Esquema 62: Mecanismo da oxidação de ácidos borônicos

A proposta do presente trabalho é utilizar hidroperóxidos quirais para realizar tal oxidação de modo enantiosseletivo resultando em uma resolução cinética, o que em um sistema ideal obtém-se, ao final da reação, o ácido ou éster borônico remanescente e seu respectivo álcool com alta pureza enantiomérica.

Assumindo o mecanismo proposto por Kuivila, podemos supor que a seletividade nesta oxidação se dê na etapa lenta da reação, onde se formam os pares diastereoisoméricos B e B' que resultarão nos estados de transição diastereoisoméricos C e C'. Supõe-se que a diferença de energia entre estes estados de transição C e C' é o que definirá a seletividade da reação (Esquema 63).

⁸³ Kuivila, H.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 870-874.

Esquema 63: Estado de transição da oxidação de organoboranas por hidroperóxidos orgânicos quirais

3.3.1. Oxidações enantiosseletivas de ésteres borônicos utilizando TADOOH (12)

As oxidações de ésteres borônicos utilizando TADOOH (**12**) foram inicialmente avaliadas frente a um éster borônico aquiral **29a**, a fim de averiguar o potencial oxidativo do hidroperóxido quiral em comparação com UHP (*urea hydroperoxide*). Desse modo, procedeu-se com a oxidação do éster borônico **29a** em THF, utilizando 1 eq. do hidroperóxido com a presença ou não de base no meio reacional (Tabela 2).

Tabela 2: Estudo de oxidação do éster borônico **29a** a fenol (**42**) com diferentes oxidantes^a

Entrada	Base (1eq.)	Oxidante (1eq.)	29a (%) ^b	42 (%) ^b
1	-	TADOOH	100	-
2	-	UHP	100	-
3	NaOH	TADOOH	52	48
4	NaOH	UHP	5	95
5	NaOH	-	100	-

a) 0,05 mmol da organoborana, base e oxidante em 2mL de THF sob atmosfera inerte (N₂) a t.a.; b) Concentração cromatográfica determinada via CG-FID;

De acordo com os resultados, observa-se que a presença de base é fundamental para a oxidação do éster borônico, tanto para o TADOOH (**12**) quanto para o UHP (entradas 1-4). Ambos os hidroperóxidos oxidaram o éster borônico **29a** com sucesso, no entanto, o TADOOH (**12**) apresentou um potencial oxidativo menor que a UHP, transformando o éster borônico no respectivo fenol com 48% de conversão, frente a 95% de conversão quando utilizado UHP (entradas 3 e 4). Ao fim dos estudos, realizou-se um teste para averiguar a estabilidade do éster borônico ao longo da reação; tal teste mostra a estabilidade do éster borônico **19a** frente à base utilizada, e ainda mostra que sem a presença do hidroperóxido não ocorre sua oxidação (entrada 5).

TADOOH (**12**) apresentou-se como um hidroperóxido efetivo para a oxidação de ésteres borônicos. Os estudos seguintes a fim de avaliar a seletividade do TADOOH (**12**) frente a ésteres borônicos quirais foram realizados utilizando o éster borônico **19a** como molécula modelo. Tal qual Sebbach e colaboradores em seus estudos de oxidações enantiosseletivas com o TADOOH (**12**), diferentes tipos de bases foram avaliadas nesta reação, assim como também a performance desta reação a baixas temperaturas. Estes parâmetros foram avaliados pela seletividade do álcool **20** formado nesta reação (Tabela 3).

Tabela 3: Estudo de oxidação do éster borônico **19a** frente ao TADOOH (**12**) com diferentes bases e temperaturas^a

<i>Entrada</i>	<i>Base</i>	<i>Temp.(°C)</i>	<i>[20] (%) (e.e.)^b</i>
1	LiOH	t.a.	26 (10)
2	NaOH	t.a.	23 (6)
3	DBU	t.a.	60 (-)
4	DIPA	t.a.	12 (-)
5	LiOH	t.a.	- ^c
6	NaOH	t.a.	- ^c
7	NaOH	-10	25 (9)
8	NaOH	-30	22 (13)
9	NaOH	-60	19 (5)
10	LiOH	t.a.	26 (10)
11	LiOH	-30	3 (5)
12	LiOH	-60	-

^a) as reações foram realizadas utilizando TADOOH (0,025 mmol), éster borônico (0,05 mmol) e base (0,025 mmol) em THF (2 mL) sob atmosfera de N₂ por 1h; ^b) determinado via CG-EM; ^c) reação realizada sem a presença do TADOOH;

Como mostrado na tabela 3, o TADOOH (**12**) mostrou baixa seletividade frente ao composto **19a**, utilizando diferentes tipos de base a t.a.; observou-se a formação do 1-feniletanol com no máximo de 10% e.e. (entradas 1- 4). Os melhores resultados foram obtidos utilizando NaOH e LiOH como base (entradas 1 e 2), portando, os estudos posteriores de estabilidade e da influência da temperatura foram realizados com estas duas bases. Tais estudos demonstraram que o éster 1-feniletilborônico **19a** é estável na presença das bases, não observando sua degradação ou conversão a álcool nas condições reacionais impostas (entradas 5 e 6). Além disso, ao diminuir a temperatura reacional para -30°C observa-se uma melhora da seletividade quanto utiliza-se NaOH como base, não observando melhora significativa da seletividade desta reação à menores temperatura ou com outras bases (entradas 7-12). Assim, mesmo que por uma pequena diferença, as condições que apresentaram melhores resultados foram aquelas

em que se utilizou NaOH como base à -30°C, obtendo o 1-feniletanol com 22% de conversão e 13% de e.e. (entrada 8).

A reatividade e a estabilidade dos ésteres borônicos está relacionada ao ligante do átomo de boro. Dessa forma, diferentes ésteres borônicos foram sintetizados a fim de explorar e modular a reatividade e seletividade do átomo de boro frente ao TADOOH (**12**).

Os MIDA boronatos são reconhecidos por sua estabilidade às condições ambientais, facilidade no manuseio, além da baixa reatividade frente às condições sensíveis a ácidos borônicos. Esta estabilidade ocorre pela re-hibridização do boro de sp² a sp³ via interação o orbital p vazio do boro com o par de elétrons do N do ligante MIDA.

Portanto, a menor reatividade dos MIDA boronatos pode favorecer a seletividade nas oxidações enantiosseletivas utilizando TADOOH (**12**), uma vez que uma maior barreira de ativação para o acesso ao estado de transição diastereoisomérico pode favorecer a transformação de um dos enantiômeros frente ao outro.

Inicialmente, investigou-se o potencial oxidativo do TADOOH (**12**) frente ao MIDA fenilboronato **29b**. Ao submeter este às condições de reação estabelecidas para o éster borônico **29a** observou-se uma conversão de 10% do MIDA boronato **29b** ao seu respectivo fenol (**42**) (Esquema 64), mostrando que é possível esta oxidação mesmo com a estabilidade adicional proporcionada ao éster borônico pelo grupo MIDA.

*Esquema 64: Comparação da oxidação pelo TADOOH (**12**) do éster borônico **29a** com o MIDA boronato **29b***

A seletividade do MIDA boronato **19b** frente ao hidroperóxido TADOOH (**12**) foi avaliada conduzindo esta reação em THF, utilizando NaOH como base a -30°C por

uma hora. Não se observou a conversão do substrato no seu respectivo álcool nem mesmo ao permitir a reação ocorrer a t.a. por mais uma hora. Somente quando se utilizou KOH como base é que se foi observado a conversão do substrato, porém sem seletividade (Esquema 65).

Base = NaOH (não houve reação)
 = KOH (63% conv. (<1% e.e.))

Esquema 65: Oxidação do MIDA boronato **19b** utilizando TADOOH (**12**)

O éster (-)-pinenodiol derivado do ácido 1-feniletilborônico **19c** é um composto com grande potencial para oxidação enantiosseletiva com hidroperóxidos quirais, sua estrutura cíclica e centros quirais definidos podem ter efeitos estéricos significativos no estado de transição desta oxidação, favorecendo assim a diferenciação enantiomérica pelo TADOOH (**12**).

Ao submeter o **19c** à oxidação utilizando TADOOH (**12**) com NaOH como base a -30°C observou-se a conversão do éster borônico **19c** ao 1-feniletanol (**20**) em 26% de conversão, no entanto, com baixa seletividade obtendo o álcool com 2% de e.e. (Esquema 66).

Esquema 66: Oxidação do éster borônico **19c** pelo TADOOH (**12**)

O hidroperóxido TADOOH (**12**) não apresentou uma seletividade significativa frente aos racematos dos ésteres 1-feniletilborônicos **19a-c**, e mesmo modificações

estruturais e químicas no entorno do átomo de boro não levaram a uma melhora da seletividade deste oxidante. Dentre as condições testadas, preconizou-se que para proceder com uma oxidação enantiosseletiva destes ésteres borônicos utilizando TADOOH (**12**) deve-se proceder a reação em THF, utilizando NaOH como base a -30 °C– tais parâmetros servirão de referência para futuras oxidações.

3.3.2. Oxidações enantiosseletivas de compostos β -boronil carbonílicos utilizando TADOOH (**12**)

Interações estéricas e eletrônicas são as forças que normalmente governam a estabilidade e, por consequência, a seletividade dos estados de transição de algumas reações orgânicas. Na oxidação enantiosseletiva de ésteres borônicos estipulou-se que a diferença de energia entre os estados de transição C e C' ditam a seletividade desta reação (Esquema 63, pg 79). Nos estudos anteriores na oxidação utilizando TADOOH (**12**) frente aos ésteres 1-feniletilborônicos **19a-c** observou-se uma baixa seletividade deste hidroperóxido quirál; tal fato pode ocorrer por causa da baixa influência dos efeitos estéricos deste grupo estrutural na seletividade do TADOOH (**12**). Desse modo, outros grupos estruturais com efeitos eletrônicos mais pronunciados foram explorados na oxidação utilizando TADOOH (**12**).

Compostos β -boronil carbonílicos podem apresentar, além dos efeitos estéricos, os efeitos eletrônicos devido à presença da função carbonílica em sua estrutura. Assim, o β -boronil-éster **30b** foi avaliado frente à oxidação enantiosseletiva utilizando TADOOH (**12**). Ao submeter este composto as condições reacionais estipuladas anteriormente a t.a., observou-se a formação do respectivo álcool **43b** com 15% de conversão e 20% de e.e. (Esquema 67).

Esquema 67: Oxidação de **30b** pelo TADOOH (**12**) fornecendo o álcool (**43b**) e éster borônico (**30b**)

O TADOOH (**12**) se mostrou mais seletivo frente ao composto β -boronil-éster **30b**. Desse modo, as condições reacionais, como tipo de base, efeitos do solvente e da temperatura foram reavaliados para este modelo molecular (Tabela 4).

Tabela 4: Determinação dos parâmetros reacionais na oxidação enantiosseletiva de 30b utilizando TADOOH (12)^a

<i>Entrada</i>	<i>Solvente</i>	<i>Base</i>	<i>T (°C)</i>	<i>[43b] (e.e.)</i>
1	THF	NaOH	r.t.	21 (24)
2	DCM	NaOH	r.t.	13 (4)
3	DMF	NaOH	r.t.	25 (6)
4	EtOH	NaOH	r.t.	-
5	THF	LiOH	r.t.	10 (12)
6	THF	KOH	r.t.	20 (18)
7	THF	NaOH	-30	20 (40)

^{a)} as reações foram realizadas utilizando TADOOH (0,025 mmol), éster borônico (0,05 mmol) e base (0,025 mmol) em THF (2 mL) sob atmosfera de N₂ por 1h;

Dentre os solventes testados o THF apresentou melhores resultados, tanto em termos de conversão quanto de seletividade desta reação. Outros solventes apróticos com diferentes polaridades (DCM e DMF) apresentaram seletividade inferiores, e quando utilizado EtOH como solvente não observou-se a transformação do substrato no tempo reacional estudado (entradas 1-4). Das bases utilizadas, novamente, o NaOH demonstrou os melhores resultados que as outras bases (entradas 1, 5 e 6), assim como a importância de baixas temperaturas para obter seletividades superiores nesta oxidação (entrada 7).

Ao estabelecer as melhores condições para proceder com as oxidações enantiosseletivas do composto β -boronil-carbonílico **30b**, submeteram-se compostos semelhantes na oxidação utilizando TADOOH (**12**). Dessa forma, os β -boronil-ésteres **30a** e **30c**, as β -boronil-amidas **31a-c** e a β -boronil-nitrila **32** foram submetidos à oxidação enantiosseletiva utilizando TADOOH (**12**), NaOH como base em THF a -30°C por uma hora. Após esse período, alíquotas desta reação foram analisadas por HPLC equipado a uma coluna quiral para a determinação do e.e., e por CG-MS para a determinação das concentrações dos substratos (Tabela 5).

Tabela 5: Resultados da oxidação dos ésteres borônicos **30a-c**, **31a-b** e **32** pelo TADOOH (**12**).

Entrada	Éster Borônico	Tempo (h)	Temp. (°C)	[álcool] conv. (e.e.)
1		1	-30	7 (13)
		20	t.a.	10 (20)
2		1	-30	20 (40)
3		1	-30	2 (12)
		20	t.a.	31 (10)
4		1	-30	27 (50)
5		1	-30	25 (10)
		20	t.a.	43 (20)
6		1	-30	1 (-)
		20	t.a.	16 (5)

a) a reação foi realizada com TADOOH (0,025 mmol), organoborana (0,05mmol) e NaOH (0,025 mmol) em THF (2 mL) a -30°C por 1h; b) concentração cromatográfica determinada por CG-MS; c) e.e. determinado por HPLC acoplado com uma coluna quiral; d) Não foi possível determinar o e.e. do substrato.

A seletividade do TADOOH (**12**) frente aos diferentes compostos β -boronil-carbonílicos mostrou-se irregular. Os β -boronil-ésteres **30a** e **30c**, e o composto β -boronil-nitrila **32** apresentaram baixa seletividade frente ao TADOOH (**12**) (entradas 1, 3 e 6). Já o β -boronil-éster **30b** e a β -boronil-amida **31a** apresentaram uma seletividade mediana frente ao TADOOH (**12**). Nos resultados com baixas conversões do substrato a

-30 °C, a reação permaneceu a t.a. por mais algumas horas, a fim de observar o comportamento da reação com o aumento da temperatura e, conseqüentemente, a reatividade do TADOOH. No entanto, nestes casos não se observaram melhores resultados em comparação aos que foram conduzidos a baixas temperaturas (entradas 1, 3, 5 e 6).

Observa-se nestes estudos que a presença da carbonila na estrutura do éster borônico tem uma influência positiva na seletividade desta reação. Tal fato nos diz que interações eletrônicas podem estabilizar melhor um dos estados de transição diastereoisoméricos C ou C', favorecendo a formação de um dos enantiômeros do éster borônico frente ao outro.

3.3.3. Considerações mecanísticas na oxidação dos compostos orgânicos de boro pelo TADOOH (12)

A fim de compreender os fatores que regem a seletividade do TADOOH (**12**) na oxidação de ésteres borônicos, em parceria com o grupo do Prof. Ataulpa A. C. Braga (Instituto de Química - USP), foram realizados cálculos de DFT para os estados de transição desta oxidação com os enantiômeros do éster borônico **19a** e com os enantiômero do β -boronil éster **30b**. Para estes cálculos, a conformação cíclica do TADOOH (**12**) em sua estrutura cristalina⁴¹ foi considerada como ponto de partida para os respectivos estados de transição (Figura 9).

Figura 9: Estados de transição da oxidação utilizando TADOOH (12) dos enantiômeros dos ésteres borônicos 19a e 30b

Cálculos demonstraram que os estados de transição dos enantiômeros do TADOOH/pinacol 1-fenilboronato (**19a**) possuem uma diferença de $\Delta\Delta G^\ddagger$ de 0,18 kcal.mol⁻¹, o que explica a baixa seletividade desta oxidação. Interações estéricas são as principais interações no estado de transição de ambos diastereoisômeros. No estado de menor energia o grupo pinacol e o grupo metila da organoborana estão em lados opostos (Figuras 10 e 11).

Figura 10: Figura gerada a partir da simulao do estado de transio da oxidao do TADOOH (12) do ster bornico (R)-19a.

Figura 11: Figura gerada a partir da simulao do estado de transio da oxidao do TADOOH (12) do ster bornico (S)-19a.

Os estados de transição dos diastereoisômeros do TADOOH/ β -boronil carbonil **30b** possuem um $\Delta\Delta G^\ddagger$ de 1,90 kcal/mol, o que explica a maior seletividade para este composto. Estipulou-se que as interações eletrônicas que governam esta seletividade são as interações entre a carbonila e o próton do anel aromático do TADOOH (**12**), e não o próton da hidroxila como estipulado anteriormente (Figuras 12 e 13). Importante salientar que a interação com a hidroxila foi considerada nos modelos para os cálculos, porém esta interação destruía a conformação cíclica do TADOOH (**12**), causando divergência entre os resultados teóricos e práticos.

*Figura 12: Figura gerada a partir da simulação do estado de transição da oxidação do TADOOH (**12**) do isômero (*R*)-(**30b**).*

Figura 13: Figura gerada a partir da simulação do estado de transição da oxidação do TADOOH (12) do isômero (S)-(30b).

Os cálculos de DFT corroboraram os dados experimentais, tanto na maior seletividade para o β -boronil éster, quanto na enantiopreferência pelo enantiômero *S* no caso do composto **30b**. Além disso, mostraram que a interação entre a carbonila e o hidrogênio do anel aromático do TADOOH (**12**) é uma das principais forças que regem a seletividade nesta reação.

3.3.4. Oxidações enantiosseletivas de ésteres borônicos utilizando o hidroperóxido-glicol **8**

Além do TADOOH (**12**), foi também sintetizado o hidroperóxido-glicol **8**. Tal molécula é interessante por apresentar o grupo pivaloil ($\text{Me}_3\text{CC}(\text{O})-$) que, por serem volumosos, podem favorecer as interações estéricas entre o hidroperóxido e o éster borônico favorecendo assim a diferenciação enantiomérica destes pelo hidroperóxido.

Submeteu-se o hidroperóxido **8** às condições preestabelecidas anteriormente para a oxidação dos ésteres borônicos, ou seja, utilizando THF como solvente, NaOH como base a -30°C , frente aos compostos **19a** e **30b** (Esquema 68).

Esquema 68: Oxidação dos ésteres borônicos **19a** e **30b** pelo hidroperóxido quiral **8**

Em ambas as reações observa-se que não houve nenhuma diferenciação enantiomérica pelo hidroperóxido **8** dos ésteres borônicos estudados. Esperava-se que a presença de grupos pivalóilas aumentasse a influência das interações estéricas entre o composto e o hidroperóxido, porém, possivelmente devido à distância dos grupos OPiv do grupo funcional hidroperóxido, a influência destes pode ser muito pequena ou nula, como observa-se nos resultados. Dado a baixa seletividade deste oxidante frente aos ésteres borônicos **19a** e **30b**, os estudos de oxidações enantiosseletivas deste hidroperóxidos não foram estendidos.

3.3.5. Oxidações assimétricas de ésteres borônicos utilizando complexo de $Ti(iPrO)_4$ /DIPT/TBHP (Sharpless)

Há uma diversidade de metodologias para a oxidação enantiosseletiva de diferentes substratos orgânicos que utilizam complexos de metais de transição como catalisadores e indutores quirais nestas reações. Entre essas metodologias, é inegável a importância e reconhecimento do protocolo de Sharpless e outros protocolos correlatos na oxidação assimétrica de diversos compostos orgânicos.

Tal protocolo é empregado com sucesso na epoxidação assimétrica de alcoóis alílicos, bem como também na resolução cinética destes compostos. Além disso, observam-se resultados interessantes na adaptação desta metodologia na síntese de sulfóxidos quirais e também em oxidações de Baeyer-Villiger enantiosseletivas.

A metodologia de Sharpless se mostra simples e versátil, uma vez que todos os reagentes são disponíveis comercialmente, e a simples mistura dos componentes leva à formação do complexo quiral sem a necessidade de processos sintéticos. Esta consiste em empregar $Ti(i-PrO)_4$ como catalisador, um éster tartárico como ligante quiral e

TBHP como agente oxidante. Usualmente emprega-se DCM como solvente e baixas temperaturas para obter melhores resultados.

Dessa maneira, os ésteres 1-feniletilborônicos **19a-c** foram avaliados frente ao protocolo de Sharpless utilizando 0,5 equivalente de $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$, DIPT e TBHP em DMC a t.a. por 1h (Esquema 69). Ao final da reação, para retirar o excesso dos sais de Ti(IV) foi feita uma extração com NaOH 5%, e a alíquota retirada foi analisada por CG-FID acoplado com uma coluna quirral (Tabela 6).

R = pinacol (19a**); MIDA (**19b**); (-)-pinanodiol (**19c**)**

Esquema 69: Oxidação de ésteres borônicos utilizando o protocolo de Sharpless

*Tabela 6: Resultados da oxidação dos ésteres borônicos **19a-c** pelo protocolo de Sharpless^a*

<i>Entrada</i>	<i>R</i>	<i>Conc.</i> <i>[éster borônico]^b</i>	<i>Conc. (e.e.)</i> <i>[Álcool (20)]^b</i>
1	Pinacol (19a)	80	20 (2)
2	MIDA (19b)	80	20 (2)
3	(-)-pinanediol (19c)	95	5 (5)

a) a reação foi realizada com a borana (0,01 mmol) em solução de CH_2Cl_2 (2 mL) contendo $\text{Ti}(i\text{PrO})_4$ (0,005 mmol), DIPT (0,005mmol) e TBHP (0,005mmol) durante 2h a -20°C ; b) determinado por CG-FID;

Os resultados demonstraram o potencial deste procedimento para a oxidação dos ésteres borônicos, dos três ésteres 1-feniletilborônicos, dois foram convertidos aos seus respectivos alcoóis (entradas 1 e 2), sendo que somente o éster borônico **19c** não foi convertido ao seu respectivo álcool em valores consideráveis (entrada 3). Porém, não se observou seletividade do catalisador de Sharpless frente aos ésteres borônicos estudados.

Importante salientar que estas reações foram testadas com procedimentos distintos, onde primeiro adicionavam-se todos os reagentes ($\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$, DIPT e éster borônico), e ao final o TBHP (procedimento padrão); e em um segundo procedimento

foram adicionados $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ e DIPT, junto com o TBHP para formar o complexo oxidante, para ao final, adicionar o éster borônico. Para ambos os casos, foram obtidos os mesmos resultados.

O sistema clássico do protocolo de Sharpless utilizando $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ /DIPT/TBHP não demonstrou seletividade frente aos ésteres borônicos, porém a literatura nos mostra que, em certos casos, a troca de alguns dos componentes deste sistema pode resultar em uma melhora da performance deste sistema. Dessa maneira, o protocolo de Sharpless foi estudado frente ao éster borônico **19a** utilizando diferentes ligantes (Tabela 7). Além do usual DIPT (**L1**), foram testados neste sistema outros ligantes como o TADOOL (**L2**), o (-)-pinanodiol (**L3**), o prolinol **L4**, (+)-diaminociclohexano (**L5**) e a (-)-efedrina (**L6**) (Figura 14).

Tabela 7: Resultados das oxidações utilizando Ti(IV) /ligante*/TBHP^a

Entrada	Ligante*	Conc. (19a) ^b	Conc. [Álcool (20)] ^b (e.e.) ^c
1	DIPT (L1)	80	20 (-)
2	TADDOL (L2)	95	5 (5)
3	(-)-pinanodiol (L3)	98	8 (1)
4	prolinol (L4)	61	39 (-)
5	(+)-1,2-diaminociclohexano (L5)	78	22 (10)
6	(-)-efedrina (L6)	57	43 (35)

a) reação realizada em DCM (2mL) com 0,01 mmol da borana **19a**, 0,005 mmol de $\text{Ti}(i\text{PrO})_4$, 0,01 mmol do ligante quiral e 0,005 mmol de TBHP a t.a., sob atmosfera de N_2 por 1,5 h.; b) concentração cromatográfica determinada por CG-MS; c) e.e. determinado por CG-FID acoplado com coluna quiral;

Figura 14: Ligantes utilizados nos estudos da oxidação enantiosseletiva de ésteres borônicos utilizando o protocolo de Sharpless

Observa-se que ligantes contendo o grupo amina em sua estrutura obtiveram uma maior reatividade que os outros ligantes (entradas 4, 5 e 6). Além da maior reatividade, os ligantes (+)-1,2-diaminociclohexano (**L5**) e a (-)-efedrina (**L6**) apresentaram uma seletividade significativa (entradas 5 e 6), obtendo o álcool **20** com até 35% de e.e.

O sistema $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4/(-)\text{-efedrina/TBHP}$ mostrou resultados promissores na oxidação do éster borônico **19a**. A fim de compreender o papel de cada componente deste sistema na oxidação enantiosseletiva do éster borônico **19a** foram realizados estudos com cada componente isolado e depois com a combinação de dois componentes nesta oxidação (Tabela 8).

Tabela 8: Estudos de controle para o sistema $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4/(-)\text{-efedrina/TBHP}$ na oxidação da organoborana **19a**.

Entrada	Componentes	[Álcool (20)] (e.e.)
1	$\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$	-
2	(-)-efedrina	-
3	TBHP	-
4	$\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ / TBHP	-
5	$\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ / (-)-efedrina	-
6	(-)-efedrina / TBHP	12 (73)

Observa-se na tabela 8 que a presença isolada de cada componente não leva a oxidação do composto orgânico de boro (entradas 1-3). Esperava-se que com a utilização do sistema $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4/\text{TBHP}$ a oxidação racêmica do substrato ocorreria, no entanto nenhuma reação foi observada (entrada 4). Surpreendentemente, o sistema (-)-efedrina/TBHP promoveu uma oxidação enantiosseletiva do éster borônico (entrada 6). Deste modo, podemos concluir que o $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ não é o componente responsável pela ativação do hidroperóxido e pela indução quiral via formação do complexo (-)-efedrina/ Ti(IV) , mas que a (-)-efedrina é o componente fundamental para a ativação e indução de quiralidade nesta oxidação.

3.3.6. Oxidações assimétricas de ésteres borônicos utilizando o sistema (-)-efedrina/TBHP

O sistema empregando (-)-efedrina/TBHP se mostrou seletivo na oxidação de ésteres borônicos. Testes de solventes e com outros amino-alcoóis ou amins quirais foram realizados na oxidação do éster borônico **19a** (Tabela 9).

Tabela 9: Resultados das oxidações do éster borônico **19a** utilizando ligante/TBHP^a

Entrada	Ligante	Solvente	Álcool (20) (%) ^b [e.e. (%)] ^c
1	L6	DCM	43 (35)
2	L6	THF	13 (20)
3	L6	DMF	25 (14)
4	L7	DCM	20 (5)
5	L8	DCM	35 (5)
6	L9	DCM	6 (<1)

a) reação foi realizada no solvente apropriado (2mL) com 0,01 mmol de **19a**; 0,01 mmol do ligante quiral e 0,005 mmol de TBHP à t.a., sob atmosfera de N₂ por 1,5 h.; b) concentração cromatográfica determinada por CGMS; c) e.e. determinado por CG-FID acoplado com coluna quiral;

Entre os solventes testados, o DCM foi o que apresentou melhor seletividade para esta reação; THF e DMF apresentaram alguma seletividade, porém inferior ao observado com DCM (entradas 1, 2 e 3). Além da (-)-efedrina, outros ligantes quirais contendo o grupo amina em sua estrutura foram testados, o derivado de indol **L7** não

apresentou uma conversão satisfatória do substrato. Já com os derivados de 1,2-diaminociclohexano **L8** e **L9** observou-se uma baixa seletividade, no caso de **L8**, ou uma baixa reatividade, no caso de **L9**.

A sinergia entre a utilização de um catalisador quiral em conjunto com um hidroperóxido quiral também foi avaliada neste tipo de reação; empregou-se o TADOOH (**12**) em conjunto com (-)-efedrina na oxidação do éster borônico **19a**. No entanto, observou-se uma seletividade semelhante à observada quando utilizado TBHP nesta oxidação (Esquema 70).

Esquema 70: Oxidação do éster borônico **19a** utilizando o sistema (-)-efedrina/TADOOH

Entre os sistemas testados, o sistema (-)-efedrina/TBHP foi o que apresentou melhores resultados na oxidação enantiosseletiva de **19a**. A fim de avaliar o potencial desse sistema na resolução cinética de ésteres borônicos, estudou-se a influência da temperatura na seletividade nesta reação, bem como o emprego de outro éster borônico neste protocolo. Deste modo, a metodologia foi avaliada na oxidação do éster borônico **19a** a -30 e -60°C, assim como também na oxidação do β -boronil-éster **30b** (Tabela 10).

Tabela 10: Oxidação das organoboranas **19a** e **30b** pelo sistema (-)-efedrina / TBHP^a

Entrada	Éster borônico	Tempo (min.)	Temp (°C)	[álcool] ^b (e.e.) ^c
1	19a	90	-30	1 (55)
2	19a	180	-30	10 (65)
3	19a	360	-30	30 (60)
4	19a	90	-60	5 (65)
5	19a	180	-60	8 (65)
6	19a	360	-60	-
7	30b	90	t.a.	2 (62)
8	30b	180	t.a.	12 (50)
9	30b	360	t.a.	-
10	30b	90	-30	-
11	30b	180	-30	13 (65)
12	30b	360	-30	24 (61)

(a) reação realizada em DCM (2mL) com 0,01 mmol da borana, 0,01 mmol da (-)-efedrina e 0,005 mmol de TBHP a temperatura mencionada., sob atmosfera de N₂; (b) concentração cromatográfica determinada por CGMS; (c) e.e. determinado por HPLC acoplado a uma coluna quirai;

De acordo com os resultados na tabela 10, observa-se o aumento da seletividade com a diminuição da temperatura; na oxidação do éster borônico **19a** a -30 °C obtém-se o respectivo álcool **20** com 30% conv. e 60% de e.e. (entrada 3), porém ao diminuir a temperatura para -60 °C não se observa um aumento significativo da seletividade da reação, mas uma diminuição na reatividade desta oxidação (entrada 4-6). O β-boronil-éster **30b** também apresentou uma enantiosseletividade moderada frente ao sistema oxidante (-)-efedrina/TBHP, obtendo o seu respectivo álcool **43b** com 12% (50% e.e.) a t.a. (entrada 8), e com 24% (65% e.e.) a -30 °C (entrada 12).

O sistema (-)-efedrina/TBHP demonstrou uma seletividade de moderada a boa para os ésteres borônicos estudados, principalmente a baixas temperaturas. Interessante observar que a presença da carbonila não altera a seletividade deste sistema, diferentemente do observado para as oxidações utilizando o TADOOH (**12**).

3.3.7. Considerações mecanísticas das oxidações enantiosseletivas com o sistema (-)-efedrina/TBHP

Nos estudos do sistema (-)-efedrina/TBHP observa-se que o amino-álcool desempenha um papel fundamental na ativação e indução da quiralidade na reação. Sabe-se que os elétrons desemparelhados do átomo de N têm uma afinidade com o orbital p vazio do B, portanto acredita-se que uma interação entre o éster borônico e a (-)-efedrina seja o pilar principal para compreender o mecanismo desta reação. A fim de entender como ocorre tal indução/ativação, o equilíbrio do sistema (-)-efedrina/éster borônico **19a** foi estudado frente a diversas técnicas de espectrométricas.

Em primeiro momento, a mistura reacional (-)-efedrina e o éster borônico **19a** foi analisada por espectrometria de massa pela técnica ESI⁺ (electrospray modo positivo) via injeção direta. No entanto, só foi possível observar picos de massa referentes à (-)-efedrina de m/z 187,8 [C₁₀H₁₅NO + Na⁺]; 165,9 [C₁₀H₁₅NO + H⁺] e 147,9 [(C₁₀H₁₅NO + H⁺) - H₂O] (Figura 15).

Figura 15: Espectro de massa da mistura de (-)-efedrina/**19a** analisada via ESI⁺

Na análise do equilíbrio entre o pinacol 1-feniletilboronato **19a** e a (-)-efedrina via RMN de ¹H, observam-se os sinais de hidrogênio referentes às substâncias citadas. Porém, nota-se que ao aumentar a proporção de (-)-efedrina em relação ao éster

borônico **19a** no ensaio, repara-se a surgimento de dupletos em 1,51 ppm e 1,41 ppm, possivelmente relacionados às metilas de algum produto não identificado deste equilíbrio (Figura 16).

Figura 16: Espectro de RMN de ^1H da mistura de (-)-efedrina/**19a** (300 MHz, CDCl_3).

Novamente estudou-se o equilíbrio de **19a** e (-)-efedrina via RMN de ^{11}B . No espectro do equilíbrio entre (-)-efedrina e o éster borônico **19a**, observa-se, além do sinal referente ao éster borônico **19a** em 33,91 ppm, um sinal em 10,93 ppm (Figura 17). Sabe-se que deslocamentos químicos do sinal de ^{11}B entre 9-12 ppm são referentes a espécies de boro tetraédricas. Acredita-se que tal espécie seja formada pela interação dos elétrons desemparelhados do N da efedrina com o orbital p vazio do boro do composro **19a**.

Figura 17: Espectro de RMN de ^{11}B da mistura de (-)-efedrina/**19a**

Resultados interessantes foram observados ao submeter o equilíbrio de (-)-efedrina/**19a** na análise de CG-FID. Este equilíbrio foi analisado em diversas concentrações na razão éster borônico (**19a**)/(-)-efedrina em 1:1, 1:5 e 1:10. Observa-se nestes cromatogramas o aumento da concentração de compostos com t_R de 13,55 min. e de 13,73 min. Ao analisar estes equilíbrios via CG-MS, nota-se que estes picos cromatográficos são relativos a um composto com fragmento de razão m/z 264. Fragmento semelhante ao observado no espectro de massa do composto **19f** (ou oxazaborolidina **19f**) sintetizado anteriormente (item 3.2.1). Desse modo, ao comparar os cromatogramas da mistura de (-)-efedrina/**19a** com o da oxazaborolidina **19f**, podemos constatar a formação de **19f** neste equilíbrio (Figuras 18a e 18b).

Figura 18a: análise de CG-FID do produto **19f**

Figure 18b: análise de CG-FID da mistura (-)-efedrina/**19a** (10:1)

Além dos compostos de t_R coincidentes nas análises de CG-FID e CG-MS, nos espectros de massa de ambas as amostras (o equilíbrio entre o éster borônico **19a** e a (-)-efedrina (Figura 18b), e da oxazaborolidina **19f** (Figura 18a)) observa-se nos picos cromatográficos de t_R 14,7 min. e 14,9 min. os fragmento de razão m/z 279 [M^+] e 264 [$M^+ - CH_3$] referentes a massa molecular de **19a** [$C_{18}H_{22}BNO$] e ao composto **19a** menos uma metila [$C_{17}H_{19}BNO$] respectivamente (Figuras 19a e 19b).

Figura 19a: análise de CG-MS do produto **19f**

Figure 19b: análise de CG-MS da mistura (-)-efedrina/**19a** (10:1)

3.3.8. Proposta mecanística para a oxidação de ésteres borônicos utilizando o sistema (-)-efedrina/TBHP

Há estudos na literatura sobre as transesterificações de ésteres borônicos na presença de outros ligantes, tais reações ocorrem facilmente e o equilíbrio entre o produto e o reagente depende da estrutura e da conformação dos ligantes⁸⁴. Esta informação corrobora a informação de que na presença de (-)-efedrina é possível uma reação de transesterificação com o éster borônico **19a** para formar o composto **19f**. O equilíbrio entre estas espécies é dependente da estrutura e conformação dos compostos

⁸⁴(a) Roy, C.D.; Brown, H.C.; *Monatsh. Chem.*, **2007**, 138, 879-887; (b) Roy, C.D.; Brown, H.C.; J., *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692, 784-790.

formados. Desse modo, propõe-se que na oxidação de ésteres borônicos pelo sistema (-)-efedrina/TBHP, haja inicialmente a formação da oxazaborolidina **19f** em equilíbrio com o éster borônico **19a**. Uma vez formada a oxazaborolidina **19f** no meio, esta é oxidada ao respectivo álcool pelo TBHP (Esquema 71).

Esquema 71: Proposta mecanística da oxidação de ésteres borônicos pelo sistema (-)-efedrina/TBHP

A alta seletividade desta reação em relação aos outros sistemas estudados é corroborada pelo trabalho de Contrera et al.⁸⁵. Eles estudaram a seletividade de adições de nucleófilos como H₂O e MeOH em oxazaborolidinas derivadas do ácido fenilborônico. Nestes estudos, Contrera e colaboradores demonstraram que tais adições são estereosseletivas, onde a configuração preferencial do boronato resultante é com o grupo N-metila em *trans*, em relação ao grupo C-metila, e o grupo R-B em *cis* em relação ao grupo N-metila. Dessa forma, ao transpor as observações de Contrera para o ataque nucleofílico do TBHP à oxazaborolidina **19f**, dos 4 epímeros possíveis de serem formados (Esquema 72), dois são preferenciais (com o grupo R-B e o grupo N-Me em *cis*), e a diferença de energia entre os estados de transição destes dois epímeros seria a força que ditaria a seletividade desta reação.

⁸⁵ Rico, A.R.; Tlahuextl, M.; Flores-Parra, A.; Contreras, R.; *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 581, 122-128.

Esquema 72: Equilíbrio entre o éster borônico **19a** e a oxazaborolidina **19f** e formação dos epímeros da adição do TBHP a **19f**

4. Conclusão

Os estudos de oxidação enantiosseletiva de ésteres borônicos mostraram resultados interessantes. Tal abordagem desta reação está no estágio inicial do seu desenvolvimento, a resolução cinética oxidativa de ésteres borônicos é possível e factível. Das diversas condições estudadas, o hidroperóxido TADOOH (**12**) e o sistema (-)-efedrina/TBHP mostraram os resultados mais promissores.

O hidroperóxido TADOOH (**12**) foi sintetizado com sucesso a partir do seu respectivo diol TADDOL (**13**). Este foi estudado frente a ésteres alquilborônicos derivados do ácido 1-feniletilborônico **19a-c**, no entanto, para esta classe de moléculas o hidroperóxido apresentou baixa seletividade. Mesmo assim, modificações estruturais e químicas no entorno do átomo de boro não resultaram em uma melhor seletividade. Ao submeter compostos β -boronilcarbonílicos **30a-c** e **31a-b** e β -boronil-nitrila **32** à oxidação utilizando o TADOOH (**12**), observou-se uma seletividade mais pronunciada. Ao estudar os estados de transição dessa oxidação via cálculos de DFT ficaram demonstradas que as forças que governam essa seletividade são ligações de H não-clássicas entre a O da carbonila e o C-H do anel aromático.

Já o sistema (-)-efedrina/TBHP foi derivado dos estudos de oxidação enantiosseletiva utilizando o protocolo de Sharpless para epoxidações assimétricas de

alcoóis alílicos. O sistema de Sharpless mostrou-se ineficiente nas oxidações enantiosseletivas de ésteres borônicos, no entanto, ao modificar os ligantes desse sistema, de dióis para amino-alcoóis quirais observou-se um aumento significativo da performance desta reação. O sistema (-)-efedrina/Ti(i-PrO)₄/TBHP foi estudado e observou-se que o componente responsável pela ativação e indução quiral desta reação é a (-)-efedrina.

Este novo sistema foi estudado por diversas técnicas espectrométricas a fim de compreender o seu mecanismo, propondo-se a transesterificação entre o éster borônico **19a** e a (-)-efedrina para a formação da oxazaborolidina **19f** que é o agente que sofre o ataque e oxidação do TBHP. Tal proposta ainda precisa de mais estudos a fim de comprovar este mecanismo, como cálculos de DFT dos estados de transição propostos, da mesma forma que também outros amino-alcoóis quirais devem ser estudados, a fim obter uma reação mais seletiva.

Finalmente, das duas propostas: (a) uma utilizando um hidroperóxido quiral sintético e (b) uma a outra utilizando um ligante quiral e TBHP; esta última se mostra mais atraente. Do ponto de vista econômico e sintético, o uso de reagentes acessíveis e baratos pode se tornar uma metodologia promissora na resolução cinética de ésteres borônicos.

5. Parte Experimental

5.1. Métodos Gerais

Todas as enzimas utilizadas nos experimentos foram compradas pela Sigma-Aldrich Chemical Company e estocadas a 4°C. Todos os solventes utilizados possuem grau P.A. e foram utilizados dessa forma, salvo quando mencionado no texto. As análises de cromatografia gasosa (CG) foram realizadas em um Shimazu GC-2010 acoplado a um detector seletivo de massas (EM), com uma coluna HP-5MS. O excesso enantiomérico (e.e.) foi determinado por análise de CG acoplado ao um detector por ionização em chama (FID – *flame ionization detector*) utilizando uma coluna quiral (CP-Chiralsil-DEX CB β -cyclodextrin ou AlphaDex 120 (Supelco)). Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C) foram realizados em um Varian Gemini 200, um Bruker DPX 300 ou um Bruker 500 utilizando solventes deuterados e trimetilsilano (TMS) como referência interna.

Todos os cálculos foram realizados empregando cálculos baseados na Teoria do Funcional de Densidade (DFT) implementados no pacote de programas Gaussian 09. As geometrias dos estados de transição foram obtidas empregando o funcional B3LYP-D3(BJ) com o conjunto de funções de base 6-31G(d).

5.2. Síntese do TADOOH (12)

5.2.1. Síntese do (4R,5R)-5-[(cloro-difenil)metil]-2,2-dimetil- α,α -difenil-1,3-dioxolano-4-metanol (21)

Método 1: trifenilfosfina (225mg, 0,86mmol) e TADDOL (13) (200mg, 0,43mmol) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ anidro (5mL) sob atmosfera de N₂. Piridina (70μL, 0,86mmol), e CCl₄ (85μL, 0,86mmol) foram adicionados à reação que ficou sob agitação à temperatura ambiente durante 3 dias. Após esse período o solvente foi evaporado sobre pressão reduzida e a mistura resultante foi purificada em coluna utilizando Et₂O/hexano (2/8) como eluente. Obteve-se o produto com 32% de rendimento.

Método 2: Uma solução do TADDOL (13) (265mg; 0,57mmol) em THF (3mL) foi esfriada à -78°C e logo após BuLi (1,1mL de uma solução 1,56M, 1,71mmol) foi adicionado vagarosamente. A solução foi aquecida à -30°C, e em seguida esfriada novamente à -70°C. Adicionou-se MsCl (131μL; 1,71mmol) e após 5 horas de reação os resíduos voláteis foram evaporados para fornecer o extrato bruto do TADCl. O extrato foi redissolvido em CH₂Cl₂ e lavado 1x com NaHCO₃ 5%, e 2x com água destilada, a fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida.

$[\alpha]_D = -17,7$ (c 1,48 CHCl₃) (lit. -17,2 (c 1,45 CHCl₃)).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,55 – 7,10 (m, 20H, Ph), 5,36 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, C1), 5,11 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, C2), 1,82 (s, 1H, OH), 1,07 (s, 3H, C3 ou C4), 0,91 (s, 3H, C3 ou C4).

5.2.2. Síntese do (4R,5R)-5-[(hidroperoxi-difenil)metil]-2,2-dimetil- α,α -difenil-1,3-dioxolano-4-metanol (TADOOH) (12)

Método 1: Em um balão seco sob atmosfera de N₂ foi adicionado o composto 21 (65mg, 0,14mmol), UHP (132mg, 1,4mmol) em DMF (5mL), a reação permaneceu sob agitação à 50°C por 24 horas. O DMF foi evaporado sob pressão reduzida e foi adicionado DCM à mistura remanescente. A UHP foi filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida, fornecendo o extrato bruto que foi separado em coluna de sílica utilizando CH₂Cl₂ 100% como eluente, o produto foi obtido com 5% de rendimento.

Método 2: Em um balão seco sob atmosfera de N₂ adiciona-se o TADCl (**21**) (147mg, 0,30mmol) em THF (5mL), em seguida adiciona-se UHP (282mg, 3mmol) e a reação fica sob agitação à t.a. durante 24 horas. Após esse período filtrou-se a UHP e rotaevaporou-se o solvente. A mistura foi purificada em coluna de sílica utilizando Et₂O/hexano (2/8) como eluente, fornecendo ao final o TADOOH (**12**) com 60% de rendimento (80% de pureza).

$[\alpha]_D^{25} = +103,0$ (c 0,87 CH₂Cl₂) (lit. +116,0 (c 1,0 CH₂Cl₂)).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 9,56 (s, 1H, OOH), 7,75 – 7,08 (m, 20H, Ph), 5,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, C1), 5,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, C2), 3,48 (s, 1H, OH), 0,94 (s, 3H, C3 ou C4), 0,64 (s, 3H, C3 ou C4).

RMN de ¹³C (50MHz, CDCl₃): δ 146,0; 143,2; 142,43; 139,7; 129,4; 129,0; 128,6; 128,5; 128,3; 128,1; 127,9; 127,8; 127,6; 127,4; 127,3; 127,0; 110,8; 89,6; 81,2; 79,9; 77,8; 27,7; 27,2.

5.3. Síntese do 1-O-oxidanil-4,6-di-O-pivaloil-2,3-dideoxi-α-D-erythro-hex-2-enopiranosose (**8**)

5.3.1. Síntese do Etil-4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi-α-D-erythro-hex-2-enopiranosose (**26**)

Método 1: Em um balão adicionou-se o tri-*O*-acetil-*D*-glicol (**25**) (50mg, 0,18mmol), juntamente com 3μL de BF₃.Et₂O em etanol seco (5mL). O sistema foi posto em refluxo sob atmosfera de N₂ por 1 hora. Após esse tempo o sistema foi esfriado e foi adicionado 10mg de K₂CO₃, e o sistema ficou sob agitação durante 15 minutos. Os sólidos foram removidos via filtração e o produto foi extraído com AcOEt. O solvente foi seco com MgSO₄ e evaporado sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado em coluna de sílica utilizando AcOEt/hexano (2/8) como eluente, fornecendo o produto **26** com 3% de rendimento.

Método 2: Em um balão contendo tri-O-acetil-D-glicol (**25**) (500mg, 1,82mmol) e EtOH (166μL; 2,84mmol) em CH₂Cl₂, adicionou-se 483mg de I₂ (3,8mmol) sob agitação a temperatura ambiente. A solução ficou sob agitação durante 1 hora até o consumo total dos reagentes, depois foi diluída com CH₂Cl₂ e lavada com uma mistura 5/1 de Na₂S₂O_{3sat.}/NaHCO_{3sat.} A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e evaporada sob baixa pressão, fornecendo o produto **26** com 80% de rendimento bruto. A pureza obtida nesse procedimento é satisfatória para a próxima etapa.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5,97 – 5,79 (m, 2H, C3 e C2), 5,35 – 5,26 (m, 1H, C4), 5,05 (s, 1H, C1), 4,41 – 4,07 (m, 3H, C6 e C5), 3,84 (dd, *J* = 9,7 Hz, *J* = 7,1 Hz, 1H, CH₂ (OEt)), 3,58 (dd, *J* = 9,7 Hz, *J* = 7,1 Hz, 1H, CH₂ (OEt)), 2,10 (s, 3H, OAc), 2,08 (s, 3H, OAc), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃ (OEt)).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 170,8; 170,3; 129,0; 128,0; 94,2; 66,8; 65,3; 64,3; 63,0; 21,0; 20,8; 15,3.

5.3.2. Síntese do Etil-2,3-dideoxi-α-D-erythro-hex-2-enopiranosídio (**27**)

Em um balão a temperatura ambiente foi adicionado 373mg o composto **26** (1,44mol) em uma solução de 13mL de Et₃N:MeOH:H₂O (1:9:6) sob agitação durante 3 horas. Após esse tempo evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, em seguida adicionou-se AcOEt ao restante da mistura, secou-se o solvente com MgSO₄ e evaporou-se o solvente. O extrato bruto forneceu o produto **27** com 95% de rendimento bruto.

[α]_D = +57,2 (c 0,6 CHCl₃) (lit. +61,8 (c 1,1 CHCl₃)).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5,95 (m, 1H, C2), 5,75 (m, 1H, C3), 4,98 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H, C1), 4,20 (dd, *J* = 9,2 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H, C4), 3,94 – 3,65 (m, 4H, C6 e CH₂ (OEt)), 3,55 (dd, *J* = 9,6 Hz, *J* = 7,1 Hz, 1H, C5), 2,32 (s, 2H, OH), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃ (OEt)).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 133,29; 126,32 ; 94,06; 71,36; 64,24; 64,13; 62,71; 15,26.

5.3.3. Síntese do Etil-4,6-di-O-pivaloil-2,3-dideoxi- α -D-erythro-hex-2-enopiranosose (28)

Método 1: 15 μL de cloreto pivaloíla foi adicionado a uma solução de **27** (10mg; 0,06mmol) e piridina (15 μL , 0,18mmol) em CH_2Cl_2 . Após 3,5 horas foi adicionado a mistura H_2O , a fase orgânica separada, seca com MgSO_4 e evaporado sob pressão reduzida. O extrato foi purificado via cromatografia utilizando AcOEt/hexano (2/8) fornecendo o produto mono-protégido com 78% de rendimento.

Método 2: 15mL de cloreto pivaloíla foi adicionado a uma solução de **27** (10mg; 0,06mmol), piridina (15mL, 0,18mmol) e 1mg de DMAP (4-Dimethylaminopyridine) (0,008mmol) em CH_2Cl_2 . Após 3,5 horas foi adicionado a mistura H_2O , a fase orgânica separada, seca com MgSO_4 e evaporado sob pressão reduzida. O extrato foi purificado via cromatografia utilizando AcOEt/hexano (2/8) fornecendo somente o produto mono-protégido.

Método 3: Em um balão contendo 10mg de LiCl (0,24mmol) e 100mg de **26** (0,58mmol) foi adicionado 150 μL de cloreto de pivaloíla. A reação ficou sob agitação durante 3 horas, após esse período adicionou-se H_2O e CH_2Cl_2 para a extração orgânica, secou-se o solvente com MgSO_4 e obteve-se o extrato bruto com 28% de rendimento.

Método 4: Em um balão contendo piridina (5mL) e o composto **27** (564mg; 3,24mmol) adicionou-se cloreto de pivaloíla vagarosamente (1mL). Após 3 horas de reação adicionou-se AcOEt, e extraiu-se a piridina com uma solução de $\text{CuSO}_{4\text{sat}}$, lavou-se a fase orgânica com $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ e NaCl_{sat} . Depois secou-se a fase orgânica com MgSO_4 , e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado via cromatografia utilizando AcOEt/hexano (8/2) como eluente, fornecendo o produto **28** com 80% de rendimento.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 5,83 (s, 2H, C2 e C3), 5,25 (m, 1H, C4), 5,02 (s, 1H, C1), 4,27 – 4,06 (m, 3H, C6 e C5), 3,87 (dd, $J = 9,5$ Hz, $J = 7,1$ Hz, 1H, CH_2 (OEt)), 3,56 (dd, $J = 9,6$ Hz, $J = 7,1$ Hz, 1H, CH_2 (OEt)), 1,33 – 1,13 (m, 21H, OPiv e CH_3 (OEt)).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 178,2; 177,7, 129,4, 127,7, 94,1, 67,3, 65,0, 64,1, 63,1, 38,8, 27,1, 27,0, 15,21.

5.3.4. Síntese do 1-O-oxidanil-4,6-di-O-pivaloil-2,3-dideoxi- α -D-erythro-hex-2-enopirranose (8)

Adicionou-se 200 μL de H_2SO_4 conc. em um balão contendo o composto 28 (880 mg; 2,57 mmol) dissolvido em 30 mL de $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}_2$ (nota: esta solução foi preparada misturando 30 mL de Et_2O e 30 mL de H_2O_2 35%, a mistura foi agitada com cuidado e a fase orgânica separada e secada com MgSO_4). A reação ficou sob agitação por 24 horas sob atmosfera inerte. Após esse período, o solvente da reação foi evaporado sob pressão reduzida e o extrato bruto foi purificado em sílica utilizando $\text{AcOEt}/\text{hexano}$ (1:4) como eluente. Essa primeira purificação forneceu o respectivo hidroperóxido 8 com 40% de rendimento e em uma mistura anomérica $\alpha:\beta$ 2:1. Essa mistura foi novamente purificada em sílica, fornecendo o respectivo produto 8 com 16% de rendimento e com uma pureza anomérica de $\alpha:\beta$ 1:0,07.

$[\alpha]_D = +110$ (c 1,0 CHCl_3) (lit. 133,9 (c 1,0 CHCl_3))

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): 8,86 (s, 1H, OOH), 6,02-6,00 (m, 1H, C3), 5,80 – 5,74 (m, 1H, C2), 5,57 – 5,50 (m, 1H, C1), 5,34 (ddd, $J = 9,5$ Hz, $J = 3,4$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H, C4), 4,42 – 4,10 (m, 3H, C5 e C6), 1,32 – 1,14 (m, 18H, OPiv).

5.4. Síntese dos compostos orgânicos de boro derivados do ácido fenilborônico (33)

5.4.1. Síntese do 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolana (29a)

Um balão contendo 1 equivalente de o ácido fenilborônico (33) e 1 equivalente de pinacol em THF foi evaporado sob pressão reduzida. Ao substrato foi adicionado

novamente THF, e evaporado sob pressão reduzida novamente. Esse procedimento foi repetido mais uma vez, e por fim adicionou-se THF ao meio e a reação ficou sob agitação durante a noite. O solvente foi evaporado fornecendo o produto com 80% de rendimento.

EM: m/z (%) 204 (15) [M^+], 189 (40), 119 (10), 118 (68), 105 (100), 104 (33), 85 (15), 77 (6).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,48 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 1,32 (s, 6H).

5.4.2. Síntese do 6-Metil-2-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocana-4,8-diona (29b)

Um balão contendo 1 equivalente de o ácido fenilborônico (33) e 1 equivalente do ácido metiliminodiacético em uma mistura de tolueno/DMSO (9/1) foi refluxado em um sistema dean-stark por 24h. Após esse período o solvente adicionou-se $\text{NaCl}_{\text{sat.}}$ ao sistema e realizou-se uma extração utilizando CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com NaSO_4 e evaporada sob pressão reduzida fornecendo o produto com 30% rendimento.

EM: m/z (%) 233 (58) [M^+], 231 (15), 204 (15), 203 (7), 177 (15), 176 (100), 175 (23), 132 (13), 128 (42), 127 (12), 101 (16), 100 (58), 99 (15), 91 (12), 77 (11), 51 (10).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,56 – 7,31 (m, 5H, Ph), 4,12 (d, $J = 16,7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 3,79 (d, $J = 16,7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 2,51 (s, 3H, N- CH_3).

5.5. Síntese dos compostos orgânicos de boro derivados do ácido 1-feniletilborônico (34)

5.5.1. Síntese do 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-fenilvinil)-1,3,2-dioxaborolana (35a)

Um balão contendo 1 equivalente de o ácido 1-fenilvinilborônico e 1 equivalente de pinacol em THF foi evaporado sob pressão reduzida. Ao substrato foi adicionado novamente THF, e evaporado sob pressão reduzida novamente. Esse procedimento foi repetido mais uma vez, e por fim adicionou-se THF ao meio e a reação ficou sob

agitação durante a noite. O solvente foi evaporado fornecendo o produto com 99% de rendimento.

EM: m/z (%) 230 (56) [M^+], 215 (23), 187 (26), 173 (22), 157 (14), 144 (60), 130 (94), 129 (100), 105(43), 85(17), 77 (18).

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,48 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 2H, C1), 7,39 – 7,21 (m, 3H, C2 e C3), 6,06 (s, 2H, C4), 1,32 (s, 12H, Bpin).

5.5.2. Síntese do 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-feniletil)-1,3,2-dioxaborolana (19a)

Em um balão contendo o composto **35a**, sintetizado na etapa anterior, em MeOH foi adicionado Pd/C em uma atmosfera de H_2 . A reação ficou sob agitação durante 24 horas. Após esse período, a mistura reacional foi filtrada em celite, o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna utilizando AcOEt/hexano (8/2) como eluente, fornecendo o produto **19a** com 80% de rendimento.

EM: m/z (%) 232 (50) [M^+], 217 (21), 174 (15), 146 (35), 132 (54), 117 (27), 105 (100), 85 (50), 83 (95).

1H MNR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,31 – 7,19 (m, 4H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 2,44 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,22 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).

5.5.3. Síntese do 6-metil-2-(1-fenilvinil)-1,3,6,2-dioxazaborocana-4,8-diona (35b)

Um balão contendo 1 equivalente de o ácido 1-fenilvinilborônico (**34**) e 1 equivalente do ácido metiliminodiacético em uma mistura de tolueno/DMSO (9/1) foi refluxado em um sistema dean-stark por 24h. Após esse período o solvente do sistema

foi evaporado em um aparelho de destilação horizontal fornecendo o produto com 70% rendimento.

EM: m/z (%) 259 (22) $[M^+]$, 156 (100), 155 (26), 128 (19), 100 (48), 99 (12), 77 (12), 70 (17).

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,34 (m, 5H, Ph), 5,89 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, C2), 5,80 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H, C2), 3,80 (d, $J = 16,3$ Hz, 2H, $CH_2C(O)$), 3,49 (d, $J = 16,2$ Hz, 2H, $CH_2C(O)$), 2,62 (s, 3H, N- CH_3).

5.5.4. Síntese do 6-metil-2-(1-feniletil)-1,3,6,2-dioxazaborocana-4,8-diona (19c)

Em um balão contendo o composto **35b**, sintetizado na etapa anterior, em THF foi adicionado Pd/C em uma atmosfera de H_2 . A reação ficou sob agitação durante 24 horas. Após esse período, a mistura reacional foi filtrada em celite, o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna utilizando AcOEt/hexano (8/2) como eluente, fornecendo o produto **19c** com 70% de rendimento.

EMAR (ESI^+): calcd $C_{13}H_{16}BNO_4 + Na$ 284,1070; encontrado 284,1115.

EM: m/z (%) 261 (1) $[M^+]$, 156 (100), 155 (26), 128 (19), 100 (30), 70 (10), 42 (15).

RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,26 – 7,05 (m, 5H, Ph), 4,18 (t, $J = 17,3$ Hz, 2H, $CH_2C(O)$), 4,02 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H, $CH_2C(O)$), 3,48 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H, $CH_2C(O)$), 2,82 (s, 3H, N- CH_3), 2,24 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H, C1), 1,20 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H, C2).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $DMSO-d_6$): δ 169,26; 169,11; 147,39; 128,53; 128,47; 125,17; 62,73; 62,51; 46,13; 18,57.

5.5.5. Síntese do ester (-)-pinanodiol 1-fenilvinilborônico (35b)

Em um balão contendo 0,5 mmol de o ácido 1-fenilvinilborônico e 1 equivalente de (-)-pinanodiol em THF foi evaporado sob pressão reduzida. Ao substrato foi adicionado novamente THF, e evaporado sob pressão reduzida novamente. Esse procedimento foi repetido mais uma vez, e por fim adicionou-se THF ao meio e a reação ficou sob agitação durante a noite. O solvente foi evaporado fornecendo o produto com 99% de rendimento bruto.

E.M. m/z (%): 283(8), 282(48)[M⁺], 281(12), 267(19), 241(14), 226(18), 213(61), 199(22), 186(57), 130(22), 119(17), 105(43), 91(31), 83(100), 77(36), 67(70).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,52 - 7,48 (m, 2H, Ar), 7,38 - 7,20 (m, 3H, Ar), 6,08 (s, 2H, CH₂=C-), 4,41 (dd, *J* = 8,7 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H, C1), 2,50 - 2,33 (m, 1H, C3), 2,31 - 2,22 (m, 1H, C8'), 2,13 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H, C6), 2,01 - 1,90 (m, 2H, C2), 1,47 (s, 3H, C7), 1,31 (s, 3H, C4), 1,27 - 1,24 (m, 1H, C8''), 0,88 (s, 3H, C5).

5.5.6. Síntese do ester (-)-pinanodiol 1-feniletilborônico (19c)

Em um balão contendo o composto **35b**, sintetizado na etapa anterior, em MeOH foi adicionado Pd/C em uma atmosfera de H₂. A reação ficou sob agitação durante 24 horas. Após esse período, a mistura reacional foi filtrada em celite e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Ao final da reação o produto foi purificado utilizando coluna cromatográfica tendo como fase estacionário sílica gel (G60) e como eluente

uma mistura AcOEt/hexano (8/2) como eluente. O produto **19c** foi obtido com 80% de rendimento.

EMAR (ESI⁺): calcd para C₁₈H₂₅BO₂+ Na 307,1845; found 307,1858.

E.M. m/z(%): 285(5), 284(26)[M⁺], 283(7), 269(12), 228(12), 215(27), 201(11), 188(39), 152(11), 135(80), 119(29), 105(100), 93(77), 83(85), 77(62), 67(73).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,32 – 7,19 (m, 4H, Ar), 7,18 – 7,09 (m, 1H, Ar), 4,25 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H, C1), 2,49 (q, *J* = 7,5 Hz, 1H, C9), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,22 – 2,07 (m, 1H), 2,03 (dd, *J* = 11,1 Hz, *J* = 5,7 Hz, 1H, C6), 1,91 – 1,74 (m, 2H, C2), 1,39 – 1,34 (m, 6H), 1,27 (s, 1,5H, C7)*, 1,25 (s, 1,5H, C7)*, 1,01 (d, *J* = 10,8 Hz, 0,5 H, C8')*, 0,95 (d, *J* = 10,7 Hz, 0,5 H, C8')*, 0,82 (s, 3H, C5).

* Sinais referentes a diferentes diastereoisômeros

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 145,05; 145,03; 128,33; 128,31; 127,74; 125,14; 125,12; 85,69; 85,68; 77,90; 77,89; 51,35; 51,33; 39,45; 39,44; 38,18; 35,56; 35,54; 28,61; 28,58; 27,09; 27,07; 26,36; 26,27; 24,00; 17,15; 17,06.

5.5.7. Síntese do éster (-)-diisopropil tartarato 1-fenilvinilborônico (35d)

Em um balão contendo 0,5 mmol de o ácido 1-fenilvinilborônico, 1 equivalente do (-)-DIPT e peneira moleculares de 4Å foi adicionado o tolueno (5 mL) depois a mistura reacional foi aquecida até refluxo. A reação ficou sob agitação em atmosfera de H₂ durante 12h. Não houve formação do produto, observando somente formação de co-produtos na análise da reação.

5.5.8. Síntese do éster (-)-TADOOL 1-fenilvinilborônico (35e)

Método 1:

Em um balão contendo 0,5 mmol de o ácido 1-fenilvinilborônico e 1 equivalente de TADOOL (**13**) em THF foi evaporado sob pressão reduzida. Ao substrato foi adicionado novamente THF, e evaporado sob pressão reduzida novamente. Esse procedimento foi repetido mais uma vez, e por fim adicionou-se THF ao meio e a reação ficou sob agitação durante a noite. Ao final da reação não observou-se a formação dos produtos.

Método 2:

Em um balão contendo 0,5 mmol de o ácido 1-fenilvinilborônico, 1 equivalente do TADDOL e peneira moleculares de 4Å foi adicionado o tolueno (5 mL) depois a mistura reacional foi aquecida até refluxo. A reação ficou sob agitação em atmosfera de H₂ durante 12h. Não houve formação do produto ao final da reação.

5.5.9. Síntese de (4*S*,5*R*)-3,4-dimetil-5-fenil-2-(1-fenilvinil)-1,3,2-oxazaborolidina (35f)

Um balão contendo 0,5 mmol de o ácido 1-fenilvinilborônico, 1 equivalente de (-)-efedrina e peneira moleculares (4Å) em tolueno foi aquecido até refluxo. A reação ficou sob agitação em atmosfera de H₂ durante 12h. Após esse período a reação foi filtrada, e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto não foi purificado devido a sua sensibilidade à sílica.

E.M. m/z(%): 278(16), 277(82) [M⁺], 276(25), 262(100), 219(10), 193(12), 186(10), 132(42), 117(50), 103(26), 99(26), 91(60), 77(33), 65(11).

5.5.10. Síntese de (4S,5R)-3,4-dimetil-5-fenil-2-(1-feniletil)-1,3,2-oxazaborolidina (19f)

Em um balão contendo o composto **35f**, sintetizado na etapa anterior, em MeOH foi adicionado Ru/C em uma atmosfera de H₂. A reação ficou sob agitação durante 24 horas. Após esse período, a mistura reacional foi filtrada em celite e o solvente evaporado sob pressão reduzida. A reação foi analisada via CG-EM apresentando uma conversão de 5% do produto **19f**.

E.M. m/z (%): 280 (2), 279 [M⁺] (11), 278 (7), 265 (20), 264(100), 263 (25), 186 (3), 167 (10), 146 (2), 132(26), 117 (21), 105 (16), 91 (38), 77 (6).

5.6. Síntese dos compostos β -boronil-ésteres (30a-b), β -boronil-amidas (31a-b) e β -boronil-nitrila (32)

5.6.1. Síntese do ácido cinâmico (40)

Em um balão contendo 1g da cinamonitrila (**39**) (6,4 mmol) em 20 mL de uma solução de NaOH 10% ficou sob refluxo durante 16 h. Após esse período acidificou-se a solução com HCl_{conc.} até pH 3 para realizar a extração do produto com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida fornecendo o ácido **40** com 52% de rendimento.

EM: m/z (%) 148 (70) [M⁺], 147 (100), 131 (20), 103 (59), 102 (28), 91 (27), 77 (49), 76 (10), 74 (10), 51 (44), 50 (16).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (d, J = 16,0 Hz, 1H, C1), 7,63 – 7,50 (m, 2H, Ph), 7,48 – 7,35 (m, 3H, Ph), 6,47 (d, J = 16,0 Hz, 1H, C2).

5.6.2. Procedimento geral para a síntese dos ésteres α,β -insaturados (37a-c)

Em um balão contendo o ácido 30 (148 mg; 1 mmol) e H₂SO₄ 5% mol, em 5-10 mL do álcool requerido ficou sob refluxo por 12 h. Ao final da reação é adicionado água ao sistema e o produto extraído com Et₂O. O solvente é seco com Na₂SO₄ e evaporado sob pressão reduzida fornecendo o produto suficientemente puro.

5.6.3. Cinamato de metila (37a)

91% de rendimento.

EM: m/z (%) 162 (43) [M⁺], 161 (23), 132 (10), 131 (100), 103 (66), 102 (15), 91 (4), 77 (40), 51 (26).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (d, J = 16,0 Hz, 1H, C1), 7,59 – 7,34 (m, 5H, Ph), 6,45 (d, J = 16,0 Hz, 1H, C2), 3,82 (s, 3H, OCH₃).

5.6.4. Cinamato de etila (37b)

74% de rendimento.

EM: m/z (%) 176 (22) [M^+], 148 (14), 147 (14), 132 (11), 131 (100), 104 (15), 103 (53), 102 (12), 77 (35), 51 (18).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, C1), 7,60 – 7,47 (m, 2H, Ph), 7,39 (m, 3H, Ph), 6,45 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, C2), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2 (OEt)), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3 (OEt)).

5.6.5. Cinamato de butila (37c)

91% de rendimento.

EM: m/z (%) 204 (10) [M^+], 149 (10), 148 (61), 147 (56), 132 (12), 131 (100), 104 (12), 103 (57), 102 (13), 77 (40), 51 (15).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,69 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, C1), 7,46 (m, 6H, Ph), 6,45 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, C2), 4,22 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H, C3), 1,70 (m, 2H, C4), 1,52 – 1,38 (m, 2H, C5), 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, C6).

5.6.6. Síntese do cinamamida (41)⁷⁹

Em um balão contendo 1g da cinamonitrila (**39**) (6,4 mmol) em 10 mL de uma solução $\text{AcOH}_{\text{conc.}}/\text{H}_2\text{SO}_{4\text{conc.}}$ (2:1) ficou sob refluxo por 12 h. Ao final da reação o meio foi neutralizado e foi feita a extração do produto com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida fornecendo a amida **41** com 48% de rendimento.

EM: m/z (%) 147 (40) [M^+], 146 (100), 132 (46), 130 (17), 129 (12), 128 (10), 104 (8), 103 (80), 102 (26), 77 (60), 76 (11), 51 (44).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,73 (dd, $J = 31,2$ Hz, $J = 15,8$ Hz, 1H, C1), 7,60 – 7,48 (m, 2H, Ph), 7,45 – 7,33 (m, 3H, Ph), 6,46 (dd, $J = 15,8$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 1H, C2).

5.6.7. Procedimento geral para a síntese das amidas α,β -insaturadas (38a-b)

Método 1: Em um balão contendo 1 mmol da amida **41**, com 1 eq. de NaOH, 1 eq. de Na_2CO_3 e 0,2 eq. de Bu₄NBr em tolueno foi adicionado 2,5 eq. do brometo de alquila. A reação ficou sob refluxo durante 12 h. Após esse período a reação foi filtrada, o solvente evaporado sob pressão reduzida, fornecendo o produto da reação.

Método 2⁸¹: Em um balão contendo 3,7 mmol da amida **41** em 10-20mL de dioxano, foi adicionado a mistura de 1g. de KOH com 1g. de Al_2O_3 (M-90N) previamente miaturas em um almofariz. Em seguida adicionou-se 2,5 eq. do brometo de alquila. A reação ficou sob refluxo durante 12 h. Após esse período a reação foi filtrada, o solvente evaporado sob pressão reduzida, e o produto purificada em sílica utilizando AcOEt como eluente.

5.6.8. N-etilcinamamida (38a)

34% de rendimento.

EM: m/z (%) 175 (30) [M^+], 174 (17), 132 (18), 131 (100), 104 (9), 103 (63), 102 (11), 77 (39), 51 (14).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,63 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, C1), 7,57 – 7,31 (m, 6H, Ph e NH), 6,39 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, C2), 3,44 (qd, $J = 7,3$ Hz, $J = 5,7$ Hz, 2H, CH_2 (NH₂)), 1,22 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, CH_3 (NH₂)).

5.6.9. N-butilcinamamida (38b)

23% de rendimento.

EM: m/z (%) 203 (11) [M^+], 161 (15), 160 (10), 146 (24), 132 (13), 131 (100), 103 (47), 102 (8), 77 (28), 51 (7).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,62 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, C1), 7,55 – 7,29 (m, 5H, Ph), 6,40 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, C2), 5,77 (s, 1H, NH), 3,40 (td, $J = 7,1$ Hz, $J = 5,9$ Hz, 2H, C3), 1,56 (quint, $J = 7,1$ Hz, 2, C4), 1,39 (sext, $J = 7,0$ Hz, 2H, C5), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, C6).

5.6.10. Síntese dos compostos β -boronil nitrila (3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanenitrila) (32)

Em um balão contendo 0,4 mmol do reagente foi adicionado uma solução aquosa contendo CuSO_4 (1% mol) e piridina (5% mol). Depois adicionou-se 1 eq. de $(\text{Bpin})_2$ e a reação ficou sob agitação a t.a. durante 3h. A cada 1h adicionou-se 0,5 eq. de $(\text{Bpin})_2$ até o final da reação. Ao fim da reação, esta foi filtrada em celite e o produto foi extraído com AcOEt . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida, o produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando Et_2O /hexano (1/4) como eluente, obtendo ao final o produto puro com 44% de rendimento.

HRMS (EI) calcd $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BNO}_2 + \text{Na}$ 280,1485; encontrado 280,1496.

EM m/z (%): 258(1), 257(8) [M^+], 256(4), 242(3), 217(6), 157(3), 130(7), 117(27), 104(100), 83(15), 77(4), 59(9)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,37 – 7,28 (m, 2H, Ph), 7,25 – 7,17 (m, 3H, Ph), 2,78 (dd, $J = 12,9$ Hz, $J = 4,7$ Hz, 1H, C-1), 2,68 (dd, $J = 9,8$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 2H, C-2), 1,25 (s, 6H, Bpin), 1,22 (s, 6H, Bpin).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 139,37; 128,89; 128,14; 126,68; 119,50; 84,37; 24,64; 24,51; 20,66.

5.6.11. Síntese dos compostos β -boronil-ésteres (30a-c)

Método Geral:

Em um balão contendo CuCl (10% mol) e NaOtBu (10% mol) em *i*PrOH foi deixado sob agitação em atmosfera de N₂ durante 30 min. Após esse período foi adicionado (Bpin)₂ (2 eq.) e agitou-se por mais 10 min. Finalmente adicionou-se o reagente (0,4 mmol) e a reação ficou sob agitação durante 12 h. Ao final da reação a mistura reacional foi filtrada em celite, o solvente evaporado sob pressão reduzida e o produto purificado em sílica Et₂O/hexano (1/4) como eluente, no caso dos β-boronil ésteres.

5.6.12. 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de metila (30a)

47% de rendimento

EMAR (ESI⁺): calcd C₁₆H₂₃BO₄ + Na 313,1587; encontrado 313,1616.

EM m/z(%): 291(2), 290(13) [M⁺], 289(3), 232(11), 190(16), 162(16), 146(25), 131(99), 117(21), 104(100), 83(55), 77(29), 57(34).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,35 – 7,10 (m, 5H, Ph), 3,66 (s, 3H, OMe), 2,91 (dd, *J* = 15,1 Hz, *J* = 9,2 Hz, 1H, C-2a), 2,74 (dd, *J* = 9,1 Hz, *J* = 5,8 Hz, 1H, C-1), 2,66 (dd, *J* = 15,1 Hz, *J* = 5,8 Hz, 1H, C-2b), 1,22 (s, 6H, Bpin), 1,18 (s, 6H, Bpin).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 24,5; 24,6; 37,1; 51,5; 83,6; 125,7; 128,1; 128,5; 141,3; 173,8.

5.6.13. 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etila (30b)

54% de rendimento

EMAR (ESI⁺): calcd C₁₇H₂₅BO₄ + Na 327,1744; encontrado 313,1762.

EM m/z (%) 304 [M^+] (24), 289 (4), 259 (8), 246 (13), 233 (35), 217 (4), 204 (5), 176 (12), 160 (7), 145 (12), 132 (28), 131 (45), 117 (20), 105 (31), 104 (100), 101 (10), 84 (12), 83 (83).

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,37 – 7,05 (m, 5H, Ph), 4,23 – 4,00 (m, 2H, C3), 2,89 (dd, $J = 15,3$ Hz, $J = 9,5$ Hz, 1H, C1), 2,73 (dd, $J = 17,0$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H, C2a), 2,65 (dd, $J = 15,3$ Hz, $J = 5,7$ Hz, 1H, C2b), 1,22 (t, $J = 1,2$ Hz, 3H, C4), , 1,22 (s, 6H, CH_3 -Bpin), 1,18 (s, 6H, CH_3 -Bpin).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173,38; 141,36; 128,42; 128,18; 125,61; 83,52; 60,32; 37,30; 24,56; 24,47; 14,23.

5.6.14. 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de butila (30c)

54% de rendimento

HRMS (EI) calcd $C_{19}H_{29}BO_4 + Na$ 355,2057; encontrado 355,2057.

E.M. m/z (%): 332(2), 274(2), 259(2), 233(4), 218(3), 204(3), 176(6), 148(11), 131(28), 117(8), 104(100), 83(44), 77(10), 57(20).

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 – 7,12 (m, 5H, Ph), 4,08 (dt, $J = 10,9$ Hz, $J = 6,7$ Hz, 1H, C-3a), 4,07 (dt, $J = 10,8$ Hz, $J = 6,7$ Hz, 1H, C-3b), 2,90 (dd, $J = 16,2$ Hz, $J = 9,9$ Hz, 1H, C-1), 2,76 (dd, $J = 9,8$ Hz, $J = 6,2$ Hz, 1H, C-2a), 2,68 (dd, $J = 16,2$ Hz, $J = 6,2$ Hz, 1H, C-2b), 1,63 – 1,55 (m, 2H, C-4), 1,37 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H, C-5), 1,24 (s, 6H, Bpin), 1,19 (s, 6H, Bpin), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, C-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173,50; 141,36; 128,42; 128,16; 125,61; 83,52; 64,25; 37,25; 30,68; 24,56; 24,47; 19,07; 13,68.

5.6.15. Síntese dos compostos β -boronil-amidas (31a-c)

Método Geral:

Em um balão contendo CuCl (10% mol) e NaOtBu (10% mol) e PPh₃ 1% mol em *i*-PrOH foi deixado sob agitação em atmosfera de N₂ durante 30 min. Após esse período foi adicionado (Bpin)₂ (2 eq.) e agitou-se por mais 10 min. Finalmente adicionou-se o reagente (0,4 mmol) e a reação ficou sob agitação durante 12 h. Ao final da reação a mistura reacional foi filtrada em celite, o solvente evaporado sob pressão reduzida e o produto purificado em sílica utilizando AcOEt/hexano (2/3) como eluente.

5.6.16. *N*-etil-3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanamida (31a)

43% de rendimento

HRMS (EI) calcd C₁₇H₂₆BNO₃ + Na 303,1903; encontrado 303,1922.

EM m/z (%): 304(6), 303(32) [M⁺], 302(11), 245(15), 212(15), 202(18), 175(20), 159(16), 131(100), 112(59), 103(62), 83(44), 77(41), 57(80).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,25 – 7,09 (m, 5H, Ph), 5,36 (s, 1H, NH), 3,28 – 3,17 (m, 2H, NHet), 2,81 – 2,67 (m, 2H, C-2), 2,47 (q, *J* = 11,7 Hz, 1H, C-1), 1,21 (s, 6H, Bpin), 1,18 (s, 6H, Bpin), 1,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, NHet).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 172,41; 141,93; 128,45; 128,24; 125,57; 85,43; 75,02; 39,91; 34,33; 24,85; 24,57; 14,83.

5.6.17. *N*-butil-3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanamida (31b)

50% de rendimento

EMAR (ESI⁺): calcd C₁₉H₃₀BNO₃ + Na 331,2319; encontrado 331,2201.

EM m/z (%): 332(4), 331(13) [M⁺], 330(6), 302(8), 273(6), 203(8), 174(4), 161(11), 146(20), 131(100), 103(54), 85(37), 77(27), 67(60).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29 – 7,11 (m, 5H, Ph), 4,11 – 3,98 (m, 2H, C-3), 2,88 (dd, $J = 15,2$ Hz, $J = 9,2$ Hz, 1H, C-1), 2,74 (dd, $J = 9,1$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 1H, C-2a), 2,65 (dd, $J = 15,3$ Hz, $J = 5,9$ Hz, 1H, C-2b), 1,63 – 1,56 (m, 2H, C-4), 1,40 – 1,29 (m, 2H, C-5), 1,21 (s, 6H, Bpin), 1,17 (s, 6H, Bpin), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, C-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 172,95; 141,93; 128,43; 128,22; 125,54; 83,39; 82,98; 75,14; 39,68; 39,31; 31,56; 24,78; 24,51; 19,93; 13,70.

5.7. Procedimento geral para a oxidação de ésteres borônicos utilizando TADOOH (12)

Em um balão seco sob atmosfera de N_2 , adicionou-se o éster borônico (0,05mmol), o TADOOH (12) (0,5eq. 12mg, 0,025mmol) e NaOH (0,025mmol) em THF (2mL). A reação fica sob agitação a -30°C , após 1 hora de reação uma alíquota é retirada para análise. Ao final da reação, a mistura reacional é posta sob pressão reduzida para evaporação do solvente e os seus componentes separados via cromatografia em camada delgada para análise dos substratos separadamente.

5.7.1. 1-feniletanol (20)

EM: m/z (%) 122 [M^+] (36), 107 (100), 91 (3), 79 (90), 77 (50).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,35-7,24 (m, 5H), 4,86 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,47 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Separação dos enantiômeros do 1-feniletanol via CG-FID equipado com a coluna CP-Chiralsil-DEX CB β -cyclodextrin, método $100-110^\circ\text{C}$ a $3^\circ\text{C}.\text{min}^{-1}$, $t_{\text{R}1} = 5,52$ min., $t_{\text{R}2} = 5,99$ min.

5.7.2. 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de metila (43a)

EM m/z (%): 194 (25) [M^+], 165 (3), 147 (8), 131 (2), 120 (20), 107 (100), 105 (68), 88 (23), 79 (55), 77 (42).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,42 – 7,28 (m, 5H), 5,14 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,89 – 2,61 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,26 (s, 1H).
 Separação dos enantiômeros do 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de metila via HPLC equipado com a coluna quiral OD-H, método *i*-PiOH : hexano (5:95), fluxo 1,0 mL.min $^{-1}$; $t_{\text{R}1} = 12,67$ min. $t_{\text{R}2} = 15,45$ min.

5.7.3. 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de etila (43b)

EM m/z (%): 180(14) [M+], 162(34), 131(91), 107(100), 77(98), 51(47).
 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,42 – 7,27 (m, 5H), 5,15 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,76 (dd, $J = 6,4$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,26 (s, 1H).
 Separação dos enantiômeros do 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de etila via HPLC equipado com a coluna quiral OB, método *i*-PiOH : hexano (5:95), fluxo 1,0 mL.min $^{-1}$; $t_{\text{R}1} = 12,50$ min. $t_{\text{R}2} = 15,66$ min.

5.7.4. 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de butila (43c)

EM m/z(%): 222(12) [M+], 204(12), 147(68), 131(100), 120(16), 107(80), 105(83), 77(73), 56(38).
 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,42 – 7,28 (m, 5H), 5,19 – 5,08 (m, 1H), 4,13 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,29 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 2,74 (dd, $J = 6,4$ Hz, $J = 4,2$ Hz, 2H), 1,68 – 1,53 (m, 2H), 1,36 (dd, $J = 15,1$ Hz, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).
 Separação dos enantiômeros do 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de butila via HPLC equipado com a coluna quiral OD-H, método *i*-PiOH : hexano (5:95), fluxo 1,0 mL.min $^{-1}$; $t_{\text{R}1} = 8,89$ min. $t_{\text{R}2} = 9,65$ min.

5.7.5. N-etil-3-hidroxi-3-fenilpropanamida (44a)

EMAR (ESI⁺): calcd C₁₁H₁₅NO₂+ Na 216,1000; encontrado 216,0996.

EM m/z(%): 193(14) [M⁺], 175(24), 131(100), 105(49), 103(72), 87(38), 77(78)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,27 (m, 5H), 5,76 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,34-3,25 (m, 2H), 2,55-2,53 (m, 2H), 1,13 (t, *J* = 6,0 Hz, 3 H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 171,6; 143,1; 128,5; 127,6; 125,6; 70,9; 44,7; 34,3; 14,7.

Separação dos enantiômeros de N-butil-3-hidroxi-3-fenilpropanamida via HPLC equipado com a coluna quiral AD-H, método *i*-PiOH : hexano (5:95), fluxo 1,0 mL.min⁻¹; t_{R1} = 23,9 min. t_{R2} = 25,3 min.

5.7.6. N-butil-3-hidroxi-3-fenilpropanamida (44b)

EMAR (ESI⁺): calcd C₁₉H₁₉NO₂+ Na 244,1313; encontrado 244,1319.

EM m/z (%): 203(10) [M⁺ - H₂O], 161(14), 146(23), 131(100), 107(10), 105(26), 104(20), 103(43), 77(46).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,42 – 7,27 (m, 5H), 5,70 (s, 1H), 5,18 – 5,08 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 3,28 (td, *J* = 7,0 Hz, *J* = 1,1 Hz, 2H), 2,62 – 2,52 (m, 2H), 1,61 (s, 2H), 1,49 (dt, *J* = 14,7 Hz, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,34 (dq, *J* = 14,5 Hz, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 171,7; 143,0; 128,5; 127,6; 127,6; 70,1; 44,7; 39,2; 31,5; 20,0; 13,7.

Separação dos enantiômeros de N-butil-3-hidroxi-3-fenilpropanamida via HPLC equipado com a coluna quiral AD-H, método *i*-PiOH : hexano (5:95), fluxo 1,0 mL.min⁻¹; t_{R1} = 20,55 min. t_{R2} = 22,71 min.

5.7.7. 3-hidroxi-3-fenilpropanonitrila (45)

EM m/z (%): 147(2) [M⁺], 129(15), 107(100), 91(2), 79(86), 77(70), 51(30)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 – 7,29 (m, 5H), 5,05 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,78 (dd, *J* = 6,2 Hz, *J* = 0,7 Hz, 2H), 2,68 (s, 1H).

Separação dos enantiômeros de 3-hidroxi-3-fenilpropanonitrila via HPLC equipado com a coluna quiral OJ-H, método *i*-PiOH : hexano (5:95), fluxo 1,0 mL.min⁻¹; t_{R1} = 29,88 min. t_{R2} = 35,24 min.

5.8 Procedimento geral para a oxidação de organoboranas utilizando o pirano-hidroperóxido **8**

Em um balão seco sob atmosfera de N₂, adicionou-se o éster borônico (0,05mmol), o hidroperóxido **8** (0,5eq. 8,2 mg, 0,025mmol) e NaOH (0,025mmol) em THF (2mL). A reação fica sob agitação a -30°C, após 1 hora de reação uma alíquota é retirada para análise.

5.9 Procedimento geral para a oxidação de organoboranas utilizando o complexo Ti(*i*PrO)₄/ligante/TBHP

Em um balão seco sob atmosfera de N₂ adicionou-se 0,5 eq. de Ti(*i*PrO)₄ em CH₂Cl₂ seco, o balão reacional foi colocado à temperatura requerida e adicionados 1,0 eq. de ligante quiral e 0,5 eq. de TBHP a reação ficou sob agitação por mais 30 min. Após esse período foi adicionado 1 eq. (0,05 mmol) do éster borônico e a reação ficou sob agitação por 2h. Ao fim da reação, a mistura reacional foi tratada com NaOH 5% e fase organica separada e seca com Na₂SO₄ para análise.

5.9.1. 1-feniletanol (**20**)

Idem ao item 5.7.1 (pg 129).

5.9.2. 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de etila (**43b**)

Idem ao item 5.7.3 (pg 130).

5.10. Procedimento geral para a oxidação de organoboranas utilizando o sistema (-)-efedrina/TBHP

Em um balão seco sob atmosfera de N₂ contendo DMC seco e P.M. 4 A, o balão reacional foi colocado à temperatura requerida e adicionados 1,0 eq. de (-)-efedrina e 1,0 eq. de éster borônico (0,05 mmol) a reação ficou sob agitação por mais 30 min. Após esse período foi adicionado 0,5 eq. do TBHO e a reação ficou sob agitação por 1h. Ao fim da reação, a mistura reacional foi tratada com NaOH 5% e fase organica separada e seca com Na₂SO₄ para análise.

5.10.1. 1-Feniletanol (20)

Idem ao item 5.7.1 (pg 129).

5.10.2. 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de etila (43b)

Idem ao item 5.7.3 (pg 130).

6. Espectros

6.1. RMN de ^1H do (4R,5R)-5-[(cloro-difenil)metil]-2,2-dimetil-a,a-difenil-1,3-dioxolano-4-metanol (TADCl) (21)

TADCl (23)

6.2. RMN de ^1H do (4R,5R)-5-[(hidroperoxi-difenil)metil]-2,2-dimetil-a,a-difenil-1,3-dioxolano-4-metanol (TADOOH) (12)

TADOOH (3)

6.3. RMN de ^{13}C do (4*R*,5*R*)-5-[(hidroperoxi-difenil)metil]-2,2-dimetil- α , α -difenil-1,3-dioxolano-4-metanol (TADOOH) (12)

6.4. RMN de ^1H do Etil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -*D*-erythro-hex-2-enopiranosose (26)

6.5. RMN de ^{13}C do Etil-4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-erythro-hex-2-enopiranosose (26)

6.6. RMN de ^1H do Etil-2,3-dideoxi- α -D-erythro-hex-2-enopiranosidio (27)

6.7. RMN de ^{13}C do Etil-2,3-dideoxi- α -D-erythro-hex-2-enopiranosídio (27)

6.8. RMN de ^1H do Etil-4,6-di-O-pivaloil-2,3-dideoxi- α -D-erythro-hex-2-enopiranosose (28)

¹³C NMR spectrum (400 MHz, CDCl₃) of compound 1. The spectrum shows the following chemical shifts (ppm): 178.15, 177.71, 130.34, 129.43, 127.72, 126.94, 95.42, 94.08, 73.19, 67.34, 65.01, 64.47, 63.13, 38.81, 27.15, 27.00, 26.49, and 15.21.

[illegible]

6.11. Espectro de massa do 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolana (29a)

Peak#:1 R.Time:9.013(Scan#:1204)
 MassPeaks:43
 RawMode:Averaged 9.010-9.020(1203-1205)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.12. RMN de ^1H do 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolana (29a)

6.13. Espectro de massa do 6-Metil-2-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocana-4,8-diona (29b).

6.14. RMN de ^1H do 6-Metil-2-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocana-4,8-diona (29b).

6.15. Espectro de massa do 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-fenilvinil)-1,3,2-dioxaborolana (35a)

Peak#:1 R.Time:10.777(Scan#:1556)
MassPeaks:79
RawMode:Averaged 10.770-10.780(1555-1557)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.16. RMN de ^1H do 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-fenilvinil)-1,3,2-dioxaborolana (35a)

6.17. Espectro de massa do 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-feniletil)-1,3,2-dioxaborolana (19a).

6.18. RMN de ^1H do 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-feniletil)-1,3,2-dioxaborolana (19a).

6.19. Espectro de massa do 6-metil-2-(1-fenilvinil)-1,3,6,2-dioxazaborocana-4,8-diona (35b).

6.20. RMN de ^1H do 6-metil-2-(1-fenilvinil)-1,3,6,2-dioxazaborocana-4,8-diona (35b).

6.21. Espectro de massa de alta resolução do 6-metil-2-(1-feniletil)-1,3,6,2-dioxazaborocana-4,8-diona (19b)

6.22. Espectro de massa do 6-metil-2-(1-feniletil)-1,3,6,2-dioxazaborocana-4,8-diona (19b).

6.23. RMN de ^1H do 6-metil-2-(1-feniletil)-1,3,6,2-dioxazaborocana-4,8-diona (19b).

6.24. RMN de ^{13}C do 6-metil-2-(1-feniletil)-1,3,6,2-dioxazaborocana-4,8-diona (19b).

6.25. Espectro de massa do ester (-)-pinanodiol 1-fenilvinilborônico 35c

6.26. RMN de ^1H do ester (-)-pinanodiol 1-fenilvinilborônico 35c

6.27. Espectro de massa de alta resolução do ester (-)-pinanodiol 1-feniletilborônico 19c

6.28. Espectro de massa do ester (-)-pinanodiol 1-feniletilborônico 19c

Peak#:1 R.Time:13.965(Scan#:2194)
MassPeaks:148
RawMode:Averaged 13.960-13.970(2193-2195)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.29. RMN de ^1H do ester (-)-pinanodiol 1-feniletilborônico **19c**

6.30. RMN de ^{13}C do ester (-)-pinanodiol 1-feniletilborônico **19c**

6.31. Espectro de massa de (4*S*,5*R*)-3,4-dimetil-5-fenil-2-(1-fenilvinil)-1,3,2-oxazaborolidina (35f):

6.32. Espectro de massa de (4*S*,5*R*)-3,4-dimetil-5-fenil-2-(1-feniletil)-1,3,2-oxazaborolidina (19f):

6.33. Espectro de massa do ácido cinâmico (40)

Peak#:1 R.Time:9.838(Scan#:1369)
MassPeaks:49
RawMode:Averaged 9.835-9.845(1368-1370)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.34. RMN de ^1H do ácido cinâmico (40).

6.35. *Espectro de massa do cinamato de metila (37a).*

Peak#:1 R.Time:9.274(Scan#:1256)
MassPeaks:37
RawMode:Averaged 9.270-9.280(1255-1257)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.36. *RMN de ^1H do cinamato de metila (37a).*

6.37. *Espectro de massa do cinamato de etila (37b).*

Peak#:1 R.Time:10.041(Scan#:1409)
MassPeaks:34
RawMode:Averaged 10.035-10.045(1408-1410)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.38. *RMN de 1H do cinamato de etila (37b).*

6.39. Espectro de massa do cinamato de butila (37c).

Peak#:1 R.Time:11.874(Scan#:1776)
 MassPeaks:37
 RawMode:Averaged 11.870-11.880(1775-1777)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.40. RMN de ^1H do cinamato de butila (37c).

6.41. Espectro de massa da cinamamida (**41**).

Peak#:1 R.Time:11.706(Scan#:1742)
 MassPeaks:41
 RawMode:Averaged 11.700-11.710(1741-1743)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.42. RMN de ^1H da cinamamida (**41**).

6.43. Espectro de massa da *N*-etil-cinamamida (**38a**):

6.44. RMN de ^1H da *N*-etil-cinamamida (**38a**):

6.45. Espectro de massa da *N*-butil-cinamamida (**38b**):

6.46. RMN de ^1H da *N*-butil-cinamamida (**38b**):

6.47. Espectro de massa de alta resolução do 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanenitrila) (32)

6.48. Espectro de massa do 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanenitrila) (32)

Peak#:1 R.Time:12.694(Scan#:1940)
 MassPeaks:53
 RawMode:Averaged 12.690-12.700(1939-1941)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.49. RMN de ^1H do 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanenitrila (32)

6.50. RMN de ^{13}C do 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanenitrila (32)

6.51. Espectro de massa de alta resolução do 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de metila (30a)

6.52. Espectro de massa do 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de metila (30a)

Peak#:1 R.Time:12.824(Scan#:1966)
 MassPeaks:102
 RawMode:Averaged 12.820-12.830(1965-1967)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.53. RMN de ^1H do 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de metila (30a)

6.54. RMN de ^{13}C do 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de metila (30a)

Rodrigo_BCO2Me13C_1002

6.55. Espectro de massa de alta resolução do 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etila (**30b**)

6.56. Espectro de massa do 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etila (**30b**)

Peak#:2 R.Time:16.861(Scan#:2773)
 MassPeaks:96
 RawMode:Averaged 16.855-16.865(2772-2774)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.57. RMN de ^1H do 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etila (**30b**)

6.58. RMN de ^{13}C do 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etila (**30b**)

6.59. Espectro de massa de alta resolução do 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de butila (**30c**)

6.60. Espectro de massa do 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de butila (**30c**)

6.61. RMN de ^1H do 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de butila (**30c**)

6.62. RMN de ^{13}C do 3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de butila (**30c**)

6.63. Espectro de massa de alta resolução do *N*-etil-3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanamida (31a)

6.64. Espectro de massa do *N*-etil-3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanamida (31a)

Peak#:1 R.Time:15.028(Scan#:2407)
 MassPeaks:76
 RawMode:Averaged 15.025-15.035(2406-2408)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.65. RMN de ^1H do *N*-etil-3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanamida (31a)

6.66. RMN de ^{13}C do *N*-etil-3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanamida (31a)

Rodrigo_2105

6.67. Espectro de massa de alta resolução do *N*-butil-3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanamida (31b)

6.68. Espectro de massa do *N*-butil-3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanamida (31b)

Peak#:1 R.Time:16.147(Scan#:2630)
 MassPeaks:118
 RawMode:Averaged 16.140-16.150(2629-2631)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.69. RMN de ^1H do *N*-butil-3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanamida (31b)

6.70. RMN de ^{13}C do *N*-butil-3-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanamida (31b)

6.71. Espectro de massa do 1-feniletanol (20)

Peak#:2 R.Time:5.290(Scan#:459)
 MassPeaks:32
 RawMode:Averaged 5.285-5.295(458-460)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.72. RMN de ^1H do 1-feniletanol (20)

Rodrigo_PhOHet_1009
 new experimentKhan

6.73. Espectro de massa do 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de metila (43a)

Peak#:1 R.Time:9.704(Scan#:1342)
 MassPeaks:29
 RawMode:Averaged 9.700-9.710(1341-1343)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.74. RMN de ^1H do 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de metila (43a)

6.75. *Espectro de massa do 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de etila (43b)*

Peak#:2 R.Time:12.521(Scan#:1905)
MassPeaks:41
RawMode:Averaged 12.515-12.525(1904-1906)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.76. *RMN de ^1H do 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de etila (43b)*

6.77. Espectro de massa do 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de butila (43c)

Peak#:1 R.Time:12.084(Scan#:1818)
MassPeaks:62
RawMode:Averaged 12.080-12.090(1817-1819)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.78. RMN de ^1H do 3-hidroxi-3-fenilpropanoato de butila (43c)

Rodrigo_OHCO2Buq18_2209

6.79. Espectro de massa de alta resolução do *N*-etil-3-hidroxi-3-fenilpropanamida (44a)

6.80. Espectro de massa do *N*-etil-3-hidroxi-3-fenilpropanamida (44a)

6.81. RMN de ^1H do *N*-etil-3-hidroxi-3-fenilpropanamida (44a)

6.82. RMN de ^{13}C do *N*-etil-3-hidroxi-3-fenilpropanamida (44a)

6.83. *Espectro de massa de alta resolução do N-butil-3-hidroxi-3-fenilpropanamida (44b)*

6.84. *Espectro de massa do N-butil-3-hidroxi-3-fenilpropanamida (44b)*

Peak#:1 R.Time:14.224(Scan#:2246)
 MassPeaks:16
 RawMode:Averaged 14.220-14.230(2245-2247)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.85. RMN de ^1H do *N*-butil-3-hidroxi-3-fenilpropanamida (44b)

6.86. RMN de ^{13}C do *N*-butil-3-hidroxi-3-fenilpropanamida (44b)

6.87. Espectro de massa do 3-hidroxi-3-fenilpropanonitrila (45)

Peak#:1 R.Time:9.667(Scan#:1334)
 MassPeaks:37
 RawMode:Averaged 9.660-9.670(1333-1335)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

6.88. RMN de ^1H do 3-hidroxi-3-fenilpropanonitrila (45)

Apendice

7.1 Estudos de resolução cinética de alcoóis primários utilizando lipases como catalisadores quirais

No período de desenvolvimento de projeto foi realizado um estudo de resolução cinética de alcoóis primários em parceria com o Prof. Luis Fernando da Silva Jr. (Instituto de Química-USP/SP). Os alcoóis primários **46a-c** foram sintetizados via reação de contração de anéis mediado por iodo (III) de modo racêmico⁸⁶. Assim seria interessante averiguar a seletividade de lipases frente a estes compostos a fim de obtê-los enantiomericamente puros (Esquema 73).

Esquema 73: Alcoóis primários **46a-c** cedidos pela equipe do Prof. Luiz Fernando da Silva Jr

Alcoóis primários quirais são importantes intermediários para a síntese assimétrica de moléculas biologicamente ativas⁸⁷. Além disso, cicloalcanos fundidos em anéis benzílicos como cromanos (di-hidrobenzopiranos), tetralinas e indanos, são importantes sistemas cíclicos presentes em diversos compostos biologicamente ativos como Ramelteon, Rasagilina, entre outros⁸⁸ (Figura 20).

⁸⁶ Ahmad, A; Scarassati, P.; Jalalian, N.; Olofsson, B.; Silva Jr., L. F.; *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 5818-5820.

⁸⁷ Irimescu, R.; Saito, T.; Kato, K.; *J. Mol. Catal. B: Enzim.*, **2004**, 27, 69-73

⁸⁸ (a) K. Nishiyama and K. Hirai, *Plos One*, **2014**, 9.; (b) K. Nishiyama, H. Nishikawa, K. Kato, M. Miyamoto, T. Tsukamoto and K. Hirai, *Pharmacology*, **2014**, 93, 197-201; (c) S. Xiao, C. Chen, H. Li, K. Lin and W. Zhou, *Org. Process Res. Dev.*, **2015**, 19, 373-377; (d) L. M. Chahine and M. B. Stern, *Int. Rev. Neurobiol.*, **2011**, 100, 151-168; (e) J. J. Chen and J. R. Wilkinson, *J. Clin. Pharmacol.*, **2012**, 52, 620-628; (f) M. F. Lew, *Int. J. Neurosci.*, **2013**, 123, 859-865; (g) G. Ma, Z. Xu, P. Zhang, J. Liu, X. Hao, J. Ouyang, P. Liang, S. You and X. Jia, *Org. Process Res. Dev.*, **2014**, 18, 1169-1174; (h) Y. Zhu, G. Wu, X. Zhu, Y. Ma, X. Zhao, Y. Li, Y. Yuan, J. Yang, S. Yu, F. Shao and M. Lei, *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 8619-8626.

Figura 20: Produtos naturais que contêm cicloalcanos fundidos em anéis benzílicos em sua estrutura

A fim de obter estes compostos enantiomericamente puros propôs-se a resolução do racemato destes alcoóis mediados por lipases (Esquema 74). Usualmente, estes biocatalisadores são utilizados com sucesso na resolução de alcoóis secundários, porém a resolução cinética de alcoóis primários oferece desafios consideráveis para a obtenção dos alcoóis opticamente puros, devido principalmente a conhecida baixa enantiosseletividade do processo utilizando tais compostos como substratos⁸⁹.

Esquema 74: Resolução cinética catalisada por lipases de alcoóis primários

Apesar da moderada enantiosseletividade dos alcoóis primários frente as lipases, há na literatura diferentes estratégias a fim de circundar este problema, como a utilização de doadores acilas mais volumosos⁹⁰, a utilização de diferentes sistemas de

⁸⁹ Miyazawa, T.; et. al., *Tetrahedron Asymm.*, **2001**, 12, 1595.

⁹⁰ Kawasaki, M.; Goto, M.; Kawabata, S.; Kometani, T.; *Tetrahedron Asymm.*, **2001**, 12, 585-596.

solventes⁹¹ e a utilização de RCE sequenciais⁹². Nesta última opção, o substrato é submetido a uma RCE e obtido enantiomericamente enriquecido, para então realizar uma segunda RCE para obter o produto enantiomericamente puro.

A primeira etapa para a resolução cinética enzimática (RCE) de alcoóis é realização de uma triagem com várias lipases a fim de selecionar a enzima com maior atividade e seletividade. Desse modo realizou-se a triagem enzimática para os alcoóis **46a**, **46b** e **46c** separadamente (Esquema 75) (Tabela 11).

Esquema 75: RCE dos alcoóis **46a-c** para triagem enzimática

⁹¹ Mezzetti, A.; Keith, C.; Kazlauskas, R.J.; *Tetrahedron Asymm.*, **2003**, *14*, 3917-1924.

⁹² a) Sabbani, S.; Hedenström, E.; Andersson, J.; *Tetrahedron Asymm.*, **2007**, *18*, 1712-1720; b) Isleyen, A.; Tanyeli, C.; Dogan, O.; *Tetrahedron Asymm.*, **2006**, *17*, 1561-1567.

Tabela 11: Triagem enzimática de lipases para a RCE dos compostos **46a-c**^a

Entrada	Substratos	Lipases	Álcool (%) ^b [ee %] ^c	Éster(%)
1	46a	<i>Mucorjanicus</i> (Amano M)	96 [2]	4
2	46a	<i>C. cylindracea</i> (Fluka 62316)	22 [81] (S)	78
3	46a	<i>C. antarctica</i> (CAL-B, Nov. 435)	-	>99
4	46a	<i>P. cepacia</i> (Amano PS)	10 [>99] (R)	90
5	46a	<i>Aspergillusniger</i> (Amano A)	3	14
6	46a	<i>P. cepacia</i> (Amano PSD-I)	-	>99
7	46a	<i>C. rugosa</i> (Sigma type VII)	10 [>99] (S)	90
8	46a	<i>P. cepacia</i> (Amano PSC-II)	-	>99
9	46a	<i>Mucormeihei</i> (Sigma)	-	>99
10	46a	<i>P. fluorescens</i> (Amano AK)	-	>99
11	46a	Porcinepancreas (Sigma tipo II)	88 [<1]	12
12	46b	<i>Mucorjanicus</i> (Amano M)	99 [-]	1
13	46b	<i>C. cylindracea</i> (Fluka 62316)	12 [92]	88
14	46b	<i>C. antarctica</i> (CAL-B, Nov. 435)	8 [>99] (R)	92
15	46b	<i>P. cepacia</i> (Amano PS)	80 [1]	20
16	46b	<i>Aspergillusniger</i> (Amano A)	91 [2]	9
17	46b	<i>P. cepacia</i> (Amano PSD-I)	2 [>99]	98
18	46b	<i>C. rugosa</i> (Sigma type VII)	11 [92] (S)	89
19	46b	<i>P. cepacia</i> (Amano PSC-II)	-	>99
20	46b	<i>Mucormeihei</i> (Sigma)	98 [6]	2
21	46b	<i>P. fluorescens</i> (Amano AK)	55 [18]	45
22	46b	Porcinepancreas (Sigma tipo II)	98 [5]	2
23	46c	<i>Mucorjanicus</i> (Amano M)	96 [6]	4
24	46c	<i>C. cylindracea</i> (Fluka 62316)	25 [76] (-)	75
25	46c	<i>C. antarctica</i> (CAL-B, Nov. 435)	7 [84] (+)	93
26	46c	<i>P. cepacia</i> (Amano PS)	58 [14]	42
27	46c	<i>Aspergillusniger</i> (Amano A)	95 [6]	5
28	46c	<i>P. cepacia</i> (Amano PSD-I)	10 [40]	90
29	46c	<i>C. rugosa</i> (Sigma Tipo VII)	25 [76]	75
30	46c	<i>P. cepacia</i> (Amano PSC-II)	-	>99
31	46c	<i>Mucormeihei</i> (Sigma)	98 [8]	2
32	46c	<i>P. fluorescens</i> (Amano AK)	20 [94]	80
33	46c	Porcinepancreas (Sigma tipo II)	95 [6]	5

a) condições reacionais: álcool **46a-c** (0,05 mmol), acetado de vinila (0,1 mmol), hexano (200 mL), 4 horas, 32 °C, 700 rpm; b) determinado via concentração cromatográfica utilizando CG-EM; c) determinado via análise por CG-FID

Dessa triagem determinaram-se as lipases com melhor seletividade frente aos alcoóis primários estudados, sendo que para cada substrato foi selecionado duas lipases: uma enantiocomplementar a outra (Tabela 12).

Tabela 12: Resultado da triagem de lipases para RCE dos alcoóis 46a-c.

Substrato	46a	46b	46c
Lipase	<i>P. cepacea</i>	<i>C. antarctica</i>	<i>C. antarctica</i>
Lipase enantiocomplementar	<i>C. rugosa</i>	<i>C. rugosa</i>	<i>C. cylindracea</i>

As lipases selecionadas apresentaram seletividade moderadas frente a estes alcoóis primários. A fim de melhorar esta seletividade testaram-se estas RCE com doadores acilas mais volumosos, pois é de conhecimento que doadores acilas volumosos podem melhorar a seletividade de lipases devido ao aumento do efeito estérico. Assim, um estudo com o ácido heptanóico como doador acila foi conduzido com as lipases *P. cepacia* e *C. rugosa* frente ao composto **46a** (Tabela 13).

Tabela 13: Comparação das esterificações catalisadas por lipases de **46a** com acetato de vinila e ácido heptanóico.

C1CCC2=CC=CC=C2C1O (46a) $\xrightarrow[\text{Lipase}]{\text{doador acila}}$ CC(=O)OCC1CCC2=CC=CC=C2C1 (47a) + C1CCC2=CC=CC=C2C1O (46a)

Lipase	Doador acila	tempo (h)	[álcool (46a)] (e.e.)	[éster (47a)]
<i>P. cepacea</i>	<chem>CC(=O)O=C</chem>	4h	10% (>99%)	90%
<i>C. rugosa</i>	<chem>CC(=O)O=C</chem>	4h	10% (>99%)	90%
<i>P. cepacea</i>	<chem>CCCCCCCC(=O)O</chem>	4h	20% (25%)	80%
<i>C. rugosa</i>	<chem>CCCCCCCC(=O)O</chem>	4h	40% (55%)	60%

As lipases estudadas apresentaram uma excelente reatividade frente ao doador acila utilizado, e observaram-se a conversões acima de 60% do álcool **46a** ao respectivo éster. No entanto, em nenhum dos casos observou-se o aumento da seletividade nesta reação.

A utilização de RCE sequenciais utilizando lipases enantiocomplementares é uma estratégia comumente utilizada na literatura. Portanto, adotaram-se alguns protocolos para a RCE de **46a-c**. Em uma primeira abordagem realizou-se a RCE até o consumo total de um dos enantiômeros de **46a**, para então depois separar o álcool enantiomericamente puro do produto acetilado enantiomericamente enriquecido, e a partir deste último composto realizar uma nova RCE, seja via hidrólise enzimática ou via esterificação enzimática do produto da hidrólise química (Esquema 76).

Esquema 76: RCE sequenciais do álcool **46a** utilizando lipases enantiocomplementares

Na primeira RCE obteve-se com sucesso o produto **46a** enantiomericamente puro com 13% de rendimento e >99% e.e. O produto acetilado **47a** foi separado e submetido a duas reações enzimáticas utilizando a lipase da *C. rugosa* (enantiocomplementar à *P. cepacia*). No primeiro procedimento, realizou-se uma hidrólise enzimática de **47a**, porém esta metodologia não se mostrou efetiva, pois a máxima pureza enantiomérica obtida neste procedimento foi de 52% de e.e. Já no segundo procedimento, realizou-se uma hidrólise química de **47a**, para obter o álcool **46a** enantiomericamente enriquecido, para em seguida partindo-se deste composto realizar uma nova RCE. Ao final da reação, obteve-se o composto (*S*)-**46a** com >99% e.e.

Apesar do sucesso em obter ambos os enantiômeros opticamente puros, os rendimentos globais obtidos ficaram aquém do desejado. Devido à baixa seletividade das lipases frente a esse substrato, foram necessárias altas taxas de conversão do álcool para obtê-lo enantiomericamente puro.

Uma terceira abordagem seria realizar uma primeira RCE para obter ambos os compostos (o álcool e seu éster correspondente) enantiomericamente enriquecidos, para depois realizar duas novas RCE destes substratos e obtê-los com alta pureza enantiomérica (Esquema 77).

R = (a) CH₂, (b) CH₂-CH₂, (c) O-CH₂

Esquema 77: Estratégia desenvolvida para obter os enantiômeros dos alcoóis **46a-c**

Ao proceder com esta abordagem na resolução do álcool **46a**, obteve-se o respectivo álcool com 40% de e.e. e seu correspondente acetato com 72% de e.e. Ao separar ambos os compostos e realizar uma nova RCE destes, utilizando a lipase da *P. cepacia* para o álcool e a lipase da *C. rugosa* para o produto de hidrólise do éster **47a**, obtiveram-se ambos os enantiômeros de **46a** com alta pureza enantiomérica e rendimento satisfatório (Esquema 78).

Esquema 78: RCE sequenciais para obtenção dos enantiômeros de **46a**⁹³

Este mesmo protocolo foi adotado para outros alcoóis estudados utilizando as lipases selecionadas anteriormente. Ao proceder com esta via para obtenção dos enantiômeros de **46b** opticamente puros, realizou-se uma RCE mediada pela lipase da *C. rugosa* obtendo o respectivo álcool remanescente com 70% de e.e. e seu respectivo éster com 52% de e.e. A segunda RCE do álcool **46b** utilizando a lipase da *C. rugosa* forneceu o álcool (S)-**46b** com 90% de e.e., já a segunda RCE do produto de hidrólise química do éster **47b** utilizando a lipase da *C. antarctica* forneceu o álcool (R)-**46b** com >99% de e.e. (Esquema 79).

⁹³ Brewster, J.H.; Buta, J.G.; *J.Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, p2233-2240.

Esquema 79: RCE sequenciais para obtenção dos enantiômeros de **46b**⁹⁴

Ambos os enantiômeros de **46c** foram obtidos com RCE sequenciais utilizando as lipases da *C. cylindracea* e da *C. antarctica*. Em uma primeira RCE utilizando a lipase da *C. cylindracea* obtiveram-se o álcool **46a** com 50% de e.e. e o seu respectivo éster **47c** com 34% de e.e. Ambos os produtos foram submetidos a uma nova RCE, sendo o álcool (-)-**46a** obtido com 90% de e.e. via RCE utilizando a lipase da *C. cylindracea* do álcool enantiomericamente enriquecido, e o seu enantiômero (+)-**46c** sendo obtido com 78% de e.e. a partir do produto de hidrólise do éster **47c** enantiomericamente enriquecido via a RCE utilizando a lipase da *C. antarctica* (Esquema 80).

⁹⁴ K. Naemura, R. Fukuda, M. Murata, M. Konishi, K. Hirose, Y. Tobe. *Tetrahedron Asymm.*, **1995**, 6, p2385-2394

Esquema 80: RCE sequenciais para obtenção dos enantiômeros de **46c**

Dos enantiômeros obtidos, os alcoóis **46a** e **46b** são conhecidos na literatura. Porém os enantiômeros de **46c** não foram caracterizados até o presente momento na literatura. No entanto, estimou-se a configuração absoluta de **46c** com base na enantiopreferência da lipase *C. antarctica* frente ao substrato **46b**, pois as lipases podem apresentar a mesma enantiopreferência com substratos estruturalmente semelhantes (Esquema 81)⁹⁵.

⁹⁵ Jing, Q.; Kazlauskas, R.J.; Chirality, **2008**, 20 (5), p724

Esquema 81: Atribuição da configuração absoluta de **46c**, utilizando a enantiopreferência da lipase da *C. antarctica* como referência

De modo geral obtiveram-se os enantiômeros dos alcoóis **46a-c** com alta pureza enantiomérica, porém em alguns casos os rendimentos químicos não foram excelentes, devido à baixa seletividade das lipases e perdas operacionais (Esquema 82).

Esquema 82: Esquema geral dos resultados das RCE sequenciais para a obtenção dos enantiômeros de **46a-c**

7.2. Parte experimental

7.2.1. Procedimento geral para a resolução cinética dos alcoóis 46a-c catalisada por lipases

Em um eppendorf de 2mL adicionou-se 0,06 mmol do álcool **46a-c**, 6μL de acetato de vinila (0,06mmol), 6 mg da enzima em 650μL de hexano. A reação foi colocada sob agitação à 32°C e 700rpm. durante o tempo apropriado. Ao término da reação as enzimas foram decantadas e o sobrenadante filtrado. O produto foi separado do reagente em sílica utilizando AcOEt/hexano (1/4) como eluente, fornecendo o álcool remanescente (**46**) e o produto acetilado (**47**).

Nota: para as reações com quantidades maiores de substrato a quantia do reagente foi dividida em vários eppendorfs empregando as condições acima.

7.2.2. Procedimento geral para hidrólise química do ester 47a-c.

Em um balão contendo o ester **47a-c** em metanol foi adicionado K₂CO₃ em excesso. A reação ficou sob agitação a t.a. por 1-3hs (até o consumo total do reagente). Após esse período o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, após foi adicionado ao substrato AcOEt, a fase organica foi seca com Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida, fornecendo o álcool com a pureza necessária.

7.2.3. (2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metanol (**46a**)

EM: m/z (%) 148 [M⁺] (19), 128 (4), 117 (100), 115 (36), 102 (1), 91 (10), 77 (2).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39 – 7,10 (m, 4H), 3,82 (dd, *J* = 6,1 Hz, *J* = 2,0 Hz, 2H), 3,37 (quint, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,04 – 2,84 (m, 2H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,10 – 1,83 (m, 1H).

Injeção do composto **46a** racêmico em um CG-FID equipado com a coluna AlphaDex 120 (Supelco), método 100-180°C a 2°C.min⁻¹.

7.2.4. (1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (**46b**)

EM: m/z (%) 162 [M^+] (13), 144 (4), 131 (100), 116 (11), 115 (12), 103 (3), 91 (25), 77 (4)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,25 – 7,03 (m, 4H), 3,82 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,99 (quint., $J = 6,2$ Hz, 1H), 2,79 – 2,75 (m, 2H), 1,95 – 1,80 (m, 3H), 1,77 – 1,74 (m, 1H).

Injeção do composto **46b** racêmico em um CG-FID equipado com a coluna AlphaDex 120 (Supelco), método 100-180°C a 2°C.min $^{-1}$.

7.2.5. croman-4-ilmetanol (46c)

EM: m/z (%) 164 [M^+], 133 (100), 115 (4), 105 (48), 91 (4), 79 (11), 77 (17).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,19–7,14 (m, 2H), 6,91–6,82 (m, 2H), 4,22 – 4,18 (m, 2H), 3,91 (dd, 1H, $J = 10,9$ Hz, $J = 5,0$ Hz), 3,81 (dd, 1H, $J = 10,9$ Hz, $J = 7,9$ Hz), 3,04 – 2,97 (m, 1H), 2,12 – 2,05 (m, 2H).

Injeção do composto 46c racêmico em um CG-FID equipado com a coluna AlphaDex 120 (Supelco), método 100-180°C a 2°C.min $^{-1}$.

7.2.6. acetato de 2,3-dihidro-1H-inden-1-il-metila (47a)

EM: m/z (%): 130 (100), 117 (57), 115 (36), 91 (9), 77 (2), 65 (3), 43 (17).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,85 (m, 2H, C7), 2,09 (s, 3H, OAc), 2,77 (m, 2H, C6), 3,14 (m, 1H, C8), 4,14 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 11$ Hz, 1H, C9a), 4,31 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 11$ Hz, 1H, C9b), 7,16 (m, 4H, C1, C2, C3 e C4).

7.2.7. acetato de (1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metila (47b)

EM: m/z (%) 144 (100), 131 (62), 129 (46), 116 (13), 115 (13), 103 (3), 91 (21), 77 (3).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,24 – 7,07 (m, 4H, Ph), 4,31 (dd, $J = 11,0$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 1H, C10'), 4,14 (dd, $J = 11,0$ Hz, $J = 9,0$ Hz, 1H, C10''), 3,13 (dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 1H, C9), 2,79 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H, C6), 2,09 (s, 3H, OAc), 1,84 (dd, $J = 6,5$ Hz, $J = 3,4$ Hz, 4H, C7 e C8).

7.2.8. acetato de croman-4-ilmetila (47c)

EM: m/z (%) 206 [M^+] (2), 146 (100), 133 (31), 131 (23), 115 (5), 105 (36), 91 (6), 79 (6), 77 (11).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, C2), 7,14 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H, C1), 6,91 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H, C4), 6,85 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H, C3), 4,39 (dd, $J = 11,2$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 1H, C9a), 4,32 – 4,10 (m, 3H, C9b e C6), 3,18 (hex, $J = 3,2$ Hz, 1H, C8), 2,11 (s, 3H, OAc), 2,04 – 1,86 (m, 1H, C7a), 0,99 – 0,77 (m, 1H, C7b).

7.3. Espectros

7.3.1. Espectro de massa do (2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metanol (46a)

Peak#:2 R.Time:10.237(Scan#:1448)
MassPeaks:19
RawMode:Averaged 10.230-10.240(1447-1449)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

7.3.2. RMN de ^1H do (2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metanol (46a)

7.3.3. Espectro de massa do (1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (46b)

7.3.4. RMN de ^1H do (1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (46b)

7.3.5. Espectro de massa do croman-4-ilmetanol (46c)

Peak#:1 R.Time:10.514(Scan#:1504)
MassPeaks:29
RawMode:Averaged 10.510-10.520(1503-1505)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

7.3.6. RMN de ^1H do croman-4-ilmetanol (46c)

7.3.7. Espectro de massa do acetato de 2,3-dihidro-1H-inden-1-il-metila (47a)

Peak#:2 R.Time:10.237(Scan#:1448)
MassPeaks:19
RawMode:Averaged 10.230-10.240(1447-1449)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

7.3.8. RMN de ^1H do acetato de 2,3-dihidro-1H-inden-1-il-metila (47a)

7.3.9. Espectro de massa do acetato de (1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metila (47b)

Peak#:2 R.Time:11.414(Scan#:1684)
MassPeaks:28
RawMode:Averaged 11.410-11.420(1683-1685)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

7.3.10. RMN de ^1H do acetato de (1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metila (47b)

Peak#:1 R.Time:10.514(Scan#:1504)
MassPeaks:29
RawMode:Averaged 10.510-10.520(1503-1505)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

Rodrigo dos Santos Martins

FORMAÇÃO:

- *Ensino Fundamental*: Liceu Salesiano N. Sra. Auxilidora
Período: 1988-1995
- *Ensino Médio (Técnico)*: Escola Técnica Estadual Conselheiro Antônio Prado (ETECAP)
Período: 1996-1999
- *Graduação (Bacharel em Química e Bacharel em Química Tecnológico)*: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Período: 2001-2005
- *Pós-Graduação (Mestrado em Química Orgânica)*: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Título: “*Síntese de aril-ceto-álcoois via oxidação e redução biocatalíticas utilizando fermento de pão e sua aplicação na síntese enantiosseletiva de análogos sulfurados de neolignanas*”
Orientador: Prof. Dr. Paulo José Samenho Moran

PRODUÇÃO ACADÊMICA

Publicações em revistas científicas

- **Martins, R. S.**; Ahmad, A.; Silva Jr., L. F.; Andrade, L. H.; "Exploiting sequential lipase catalyzed reactions to achieve enantiomerically pure chiral primary alcohol", *RCS Adv.*, **2015**, 5, 56599-56605.
- **Martins, R. S.**; Zampieri, D. S.; Rodrigues, J. A. R.; Carvalho, P. O.; Moran, P. J. S.; “*Stereoselective Oxidation of 1-Phenyl-1,2-propanediol Mediated by Microorganisms*”; *Chem. Cat. Chem.*, **2011**, 9, 1469-1473.

Resumos Publicados em Anais de Congressos

- **Martins, R. S.**; Andrade, L. H.; "Oxidative kinetic resolution of organoboranes using chiral amino-alcohol/hydroperoxide system". In *16th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, **2015**, Búzios - RJ,
http://www.bmos.com.br/Upload/BMOS2015_2015841337.pdf

- **Martins, R. S.**; Andrade, L. H.; "Studies about oxidative kinetic resolution of organoboranes by chiral hydroperoxide". In *248th American Chemical Society National Meeting & Exposition*, **2014**, San Francisco - U.S.A.
- **Martins, R. S.**; Andrade, L. H.; "Aplicação Enantiosseletiva de lipases enantiocomplementares na obtenção de alcoóis primários quirais". In *37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, **2014**, Natal - R.N., <http://www.s bq.org.br/37ra/cdrom/resumos/T1798-1.pdf>.
- **Martins, R. S.**; Helgueira, L. A.; "Resolução cinética de alcoóis primários através de reação de transesterificação catalisada por lipases". In *36ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, **2013**, Águas de Lindóia – SP, <http://sec.s bq.org.br/eventos/36ra/resumos/T1398-1.pdf>.
- **Martins, R. S.**; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.; Souza, D. Z. "Síntese da (2S)-2-hidroxi-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona um sinton quiral de um fármaco com atividade anti-Leishmania". In: *32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, **2009**, Fortaleza – CE, <http://sec.s bq.org.br/cdrom/32ra/resumos/T0348-2.pdf>.
- **Martins, R. S.**; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A.R.; Souza, D. Z.; "Estudo da enantiosseletividade da biooxidação de vic-diois mediada por *S. cerevisiae*", In *IV Workshop de Biocatálise*, **2008**, São Carlos – SP, *Livro de resumo*, pg. 94
- **Martins, R. S.**; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A.R.; "Síntese de aril-ceto-álcoois via oxidação e redução biocatalíticas utilizando fermento de pão" In: *30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, **2007**, Águas de Lindóia – SP, <https://sec.s bq.org.br/cdrom/30ra/resumos/T1790-1.pdf>.
- **Martins, R. S.**; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A.R.; Souza, D. F.; Carvalho, P. O.; "Bioxidation of *rac*-1-phenyl-1,2-propanediol mediate by whole cells" In: *12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, **2007**, Itapema – SC, *Book of Abstract*, pg. PS157.
- **Martins, R. S.**; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A.R.; "Síntese de aril-ceto-álcoois via oxidação e redução biocatalíticas utilizando fermento de pão" In: *III Workshop de Biocatálise e 2o Encuentro Regional Biocatálisis y Biotransformaciones*, **2006**, São Paulo – SP, *Livro de Resumo*, pg. 43.